

THESE

PRESENTEE

A LA FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY
UNIVERSITE DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

PAR

FRANÇOIS FRAPPIER

"Isomérisation spinale des amino - 3 Δ_5 stéroïdes"

Soutenue le 19 Juin 1970 devant la Commission d'Examen

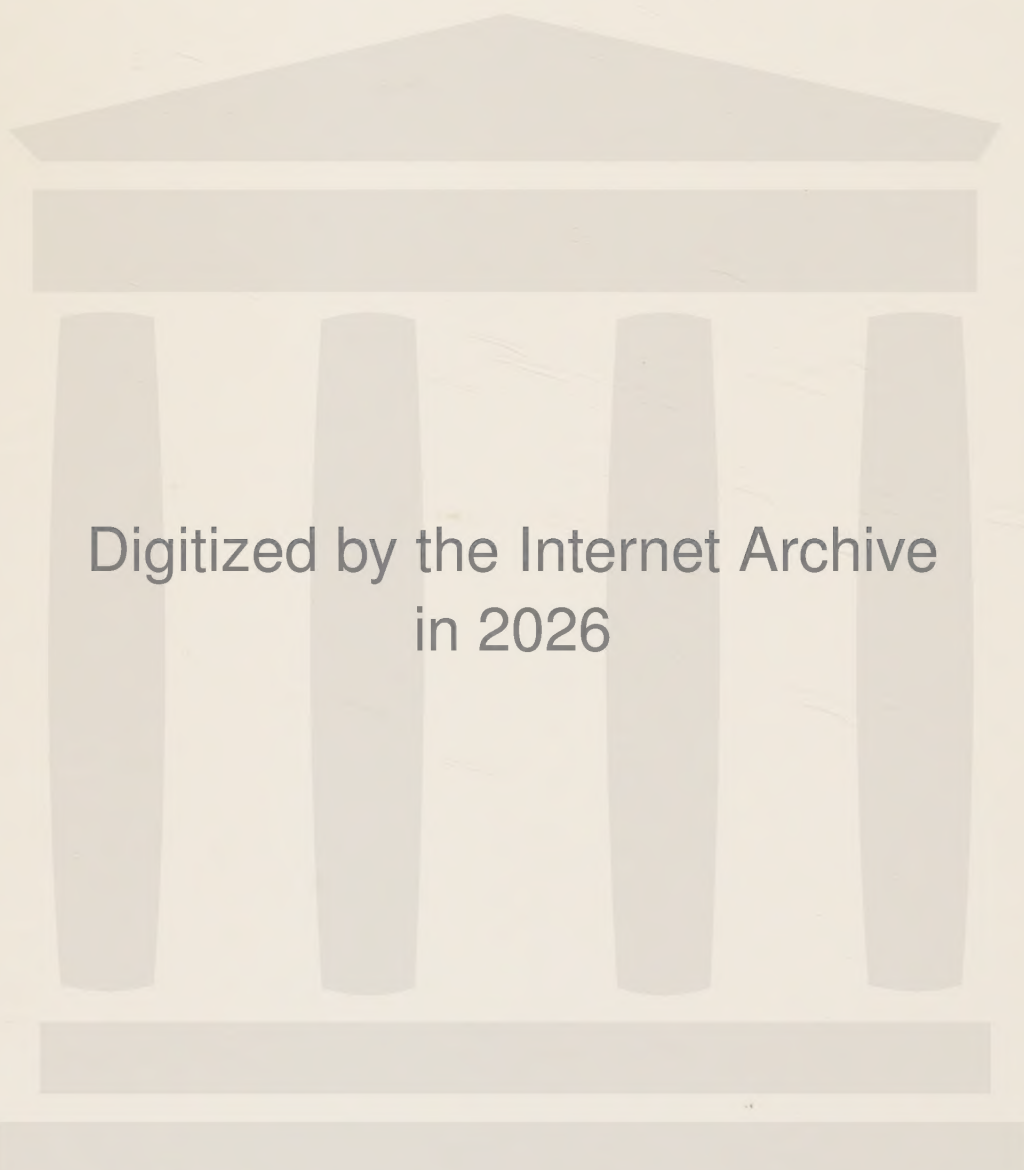
MM. DAVID *Président*

FETIZON *Examineurs*

OURISSON

JANOT

GOUTAREL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550203_0024

ORSAY
Série A
N° d'ordre : 652

THESE

PRESENTEE

A LA FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY
UNIVERSITE DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

PAR

FRANÇOIS FRAPPIER

"Isomérisation spinale des amino - 3 Δ_5 stéroïdes"

Soutenue le 19 Juin 1970 devant la Commission d'Examen

MM. DAVID *Président*

FETIZON *Examineurs*

OURISSON

JANOT

GOUTAREL

THESE

LE GABRIEL DE L'UNIVERSITE DE LIEGE
UNIVERSITE DE LIEGE

LE GABRIEL DE L'UNIVERSITE DE LIEGE

LE GABRIEL DE L'UNIVERSITE DE LIEGE



LE GABRIEL DE L'UNIVERSITE DE LIEGE

LE GABRIEL DE L'UNIVERSITE DE LIEGE

LE GABRIEL DE L'UNIVERSITE DE LIEGE

LE GABRIEL DE L'UNIVERSITE DE LIEGE
UNIVERSITE DE LIEGE
LE GABRIEL DE L'UNIVERSITE DE LIEGE
UNIVERSITE DE LIEGE

A MONSIEUR SERGE DAVID

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider le jury de cette thèse

A MONSIEUR MARCEL FETIZON

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

A MONSIEUR GUY OURISSON

Professeur à la Faculté des Sciences de Strasbourg

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Membre de l'Académie des Sciences
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui ont accepté de juger ce travail

En hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Membre de l'Académie des Sciences

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances

Naturelles du Centre National de la Recherche

Scientifique

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir
dans son laboratoire et m'a prodigué
tant de marques d'intérêt

En hommage de respectueuse et profonde gratitude.

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui m'a confié le sujet de cette thèse et en
a guidé la réalisation en ne cessant de me
faire profiter de sa grande compétence et
de sa bienveillance

En témoignage de profond attachement et sincère gratitude.

A MONSIEUR FRANCOIS-XAVIER JARREAU

Chargé de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui a su diriger ce travail dans l'amitié
en me faisant profiter de son grand sens
chimique et de son esprit de rigueur

En témoignage de vive reconnaissance et profonde amitié.

A MES PARENTS

En témoignage de reconnaissance et de profonde affection.

A MA FEMME

A MON FILS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

AVANT - PROPOS

La Chimie des Substances Naturelles est à la base de progrès considérables, d'une part en Chimie Organique grâce au champ exceptionnel d'investigation qu'elle représente, et d'autre part en Thérapeutique du fait des propriétés pharmacodynamiques et toxiques de nombreuses plantes indigènes ou exotiques.

Ce domaine a, tout naturellement, retenu, depuis longtemps, l'attention des pharmaciens. C'est ainsi que Monsieur le Professeur M. -M. JANOT et Monsieur R. GOUTAREL ont orienté leur activité vers l'isolement des alcaloïdes, la détermination de leur structure, leur synthèse et l'étude de leurs principales propriétés chimiques (1).

Depuis la découverte de la funtumine par Monsieur Q. KHUONG-HUU (2), Monsieur R. GOUTAREL oriente l'équipe de chercheurs qu'il dirige, à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, vers l'étude des plantes à alcaloïdes stéroïdiques et, en particulier, des espèces de la famille des APOCYNACEES.

C'est ainsi que, dans l'équipe de Monsieur Q. KHUONG-HUU, Messieurs F. -X. JARREAU et J. -Ph. DEVISSAGUET furent amenés à déterminer le mécanisme de la transposition en milieu acide de la conessine, alcaloïde stéroïdique extrait de *Holarrhena antidysenterica*.

A partir des résultats obtenus grâce à l'étude des deux isomères de la conessine : l'isoconessine et la néoconessine, Monsieur le Professeur M. -M. JANOT et Monsieur R. GOUTAREL me firent l'honneur de me confier, sous la direction de Monsieur F.-X. JARREAU, Chargé de Recherche au C. N. R. S., l'étude des isomérisations acido-catalysées des amino-3 Δ^5 -stéroïdes.

Je ne saurais commencer cet exposé sans remercier :

- M. Q. KHUONG-HUU, Maître de Recherche, qui, lors de mon arrivée au C. N. R. S., m'a accueilli dans son équipe et m'a toujours fait profiter de ses grandes connaissances et de son expérience chimique ;
- Mlle M. PAÏS, Chargée de Recherche, qui m'a accueilli dans son laboratoire lors de mon retour à Gif s/Yvette et m'a fait bénéficier depuis de son soutien constant et amical ;

- M. G. MAILLARD, Président Directeur Général des Laboratoires JOULLIE, pour une subvention généreusement accordée lors de mes débuts dans la recherche ;
- Le Centre National de la Recherche Scientifique, qui a permis la réalisation matérielle de ce travail ;
- M. le Professeur G. OURISSON qui a bien voulu me parrainer auprès de cet organisme ;
- M. le Professeur J. LEVISALLES qui nous a aimablement procuré un échantillon de A-Nor D-homo androstane dione-3, 17 ;
- M. le Professeur A. KERGOMARD qui m'a ouvert les portes de son service de R. M. N. et Mme S. VINCENT pour l'exécution des spectres ;
- M. le Professeur H. POURRAT pour l'aide matérielle qu'il m'a apportée lors de mon séjour dans son laboratoire ;
- Les services de R. M. N. (en particulier Mme L. ALAIS), de Microanalyse, de Spectrométrie de masse et de Dichroïsme Circulaire (Mme F. PICOT) de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles ;

Je tiens également à remercier Mlle M. COLIN et tous les membres du service du Professeur M. -M. JANOT, du Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris et de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles ;

et, plus particulièrement, mes camarades de laboratoire :

J. -Ph. DEVISSAGUET, J. MARCHAND, C. MONNERET, R. SARFATI, Mlle J. THIERRY, I. KABORE et A. MONTAGNAC

qui, à des titres divers, m'ont aidé et conseillé ;

- M. le Professeur M. L. GIRARD, Pharmacien Chef de l'Hôpital Lariboisière, mon Maître d'Internat ;
- M. J. M. FRAPPIER, Pharmacien, A. I. H. P. , mon Maître de stage.

==::==::==::==

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre I

INTRODUCTION

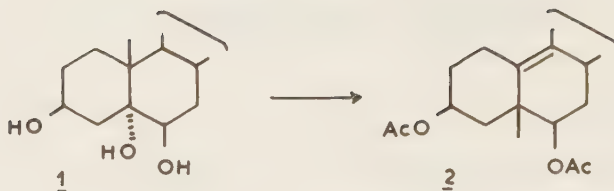
Le squelette stéroïdique, défini comme étant l'enchaînement trans-anti-trans-anti-trans de trois cycles carbonés hexagonaux saturés et d'un cycle pentagonal saturé portant deux méthyles angulaires, a longtemps été considéré comme le type même de système polycyclique stable.

Les réactions connues en série stéroïdique concernaient, en effet, dans la très grande majorité des cas, les fonctions portées par le squelette, sans participation de celui-ci (3). Certes, la formation de Nor (4) ou Homostéroïdes (5) était connue, mais si ces réactions modifiaient la taille d'un ou de plusieurs cycles, elles ne provoquaient jamais le déplacement d'un groupe méthyle angulaire (6).

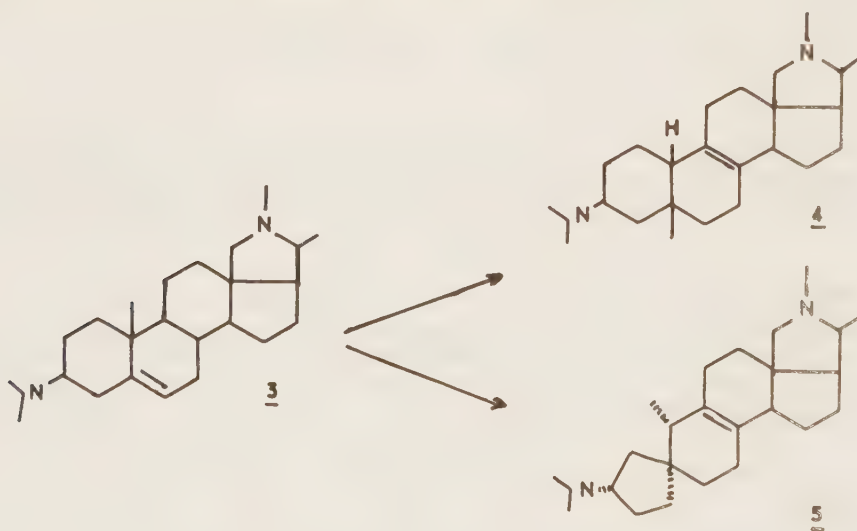
Les acquisitions récentes, tant en Photochimie (6) qu'en Chimie (7), ont conduit à réviser cette conception.

Nous limiterons volontairement notre étude aux modifications du squelette d'origine chimique et, essentiellement, aux isomérisations acido-catalysées.

La première molécule, qui se soit révélée ultérieurement correspondre à une transposition du squelette stéroïdique, a été isolée, en 1915, par WESTPHALEN (8) en traitant le cholestane-triol $3\beta, 5\alpha, 6\beta$, 1, par l'anhydride acétique à chaud, en présence d'acide sulfurique. Ce n'est qu'en 1937 que LETTRE et MULLER (9) attribuèrent au dérivé transposé de WESTPHALEN la structure 2, et proposèrent l'hypothèse d'une transposition de type WAGNER-MEERWEIN (10) du méthyle 19. La structure 2 fut confirmée par PETROW en 1952 (11).



A la même époque, alors qu'il cherchait à déterminer la structure de la conessine, alcaloïde extrait de l'écorce de l'*Holarrena antidysenterica* (Apocynacées)(12), SIDDIQUI (13) fut amené à traiter cet alcaloïde par l'acide sulfurique et par le mélange acétique/ acide sulfurique. C'est ainsi qu'il isola, en 1935, deux isomères de la conessine : l'isoconessine et la néoconessine. HAWORTH (14) et BERTHO (15) s'intéressèrent à ces deux isomères. Et, si la structure de la conessine, 3, fut démontrée en 1958 par HAWORTH, il fallut attendre 1966 pour que, dans notre laboratoire (16-18), furent démontrées celles de l'isoconessine, 4, et de la néoconessine, 5.



Dans ce travail, qui a fait l'objet de la thèse de DEVISSAGUET (16), il apparaît que l'isoconessine et la néoconessine sont des molécules dans lesquelles le squelette stéroïdique initial a été transformé :

- dans l'isoconessine, le méthyle 19 a subi un réarrangement de type WAGNER-MEERWEIN et a migré de 10β en 5β .
- la néoconessine est un dérivé de type abeo-1 ($10 \rightarrow 5$). De tels dérivés, obtenus par voie photochimique (19) ou isolés de produits naturels (20), n'avaient jamais été préparés par voie chimique.

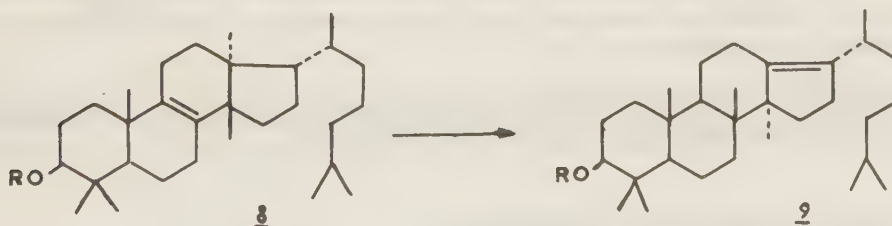
C'est également en 1966 que fut mise en évidence, pour la première fois, une transposition totale de l'édifice stéroïdique. Entrevue en 1957 (21), l'étude de ce type de réaction a été abordée en 1964 par SNATZKE (22), en traitant le triacétoxy-3 β , 5 α , 6 β cholestane, 6, par l'anhydride acétique à chaud en présence d'un catalyseur acide. KIRK et coll. (23) montrèrent, en 1966, que le dérivé transposé, isolé par SNATZKE, possédait le squelette du bis Nor-18, 19 méthyl-5 β , 14 β cholestène-13(17), 7, et utilisèrent, pour définir ce type de transposition, le nom anglo-saxon de "backbone rearrangement".



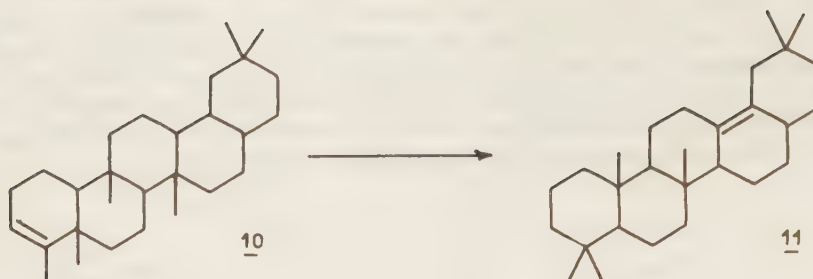
Depuis, de nombreux exemples de transposition de stéroïdes ont été décrits, ayant pour origine une attaque par des acides minéraux ou acides de Lewis, soit d'une double liaison (24, 25), soit d'une fonction oxygénée (26-30).

Il est intéressant de noter que ces résultats, en série stéroïdique, sont comparables à ceux obtenus en série triterpénique où de nombreux exemples, mettant en jeu exclusivement des migrations de doubles liaisons, peuvent être cités.

- En série tétracyclique (31), l'isomérisie du dihydroeuphol, 8, en isoeuphénol, 9, mise en évidence par VILKAS (32), a été étudiée par RUZICKA (33) et BARTON (34). Une transposition identique a été observée par ARIGONI (35) sur le tirucallénol, isomère de l'euphol.



- En série pentacyclique, est décrit le réarrangement du friedelène, 10, en oléanène, 11 (36). L'étude du mécanisme a été abordée (37).



Une transposition analogue a été décrite à partir du filicène (38).

L'analyse du résultat stérique des diverses transpositions décrites en séries triterpénique et stéroïdique a conduit les auteurs à postuler des migrations 1-2 concertées des atomes d'hydrogène ou des groupes méthyles portés par les carbones de jonction de cycles.

En comparant l'isoconessine aux dérivés connus de transposition du squelette stéroïdique, DEVISSAGUET note deux particularités (16) :

- La stéréochimie en 10 de l'isoconessine est β ; l'hydrogène est équatorial par rapport au cycle B ;
- La double liaison est située en 8-9. Ceci est en contradiction avec les résultats connus sur la stabilité des doubles liaisons dans les cholestènes : en effet, le Δ_{8-9} cholesténol s'isomérisise facilement en milieu acide en Δ_{8-14} et Δ_{14-15} cholesténol (3, p. 260).

DEVISSAGUET envisage que cette conformation stable de l'isoconessine est due à la présence, dans la conessine, d'une part de la fonction amine en 3 de stéréochimie β , et d'autre part de l'hétérocycle azoté.

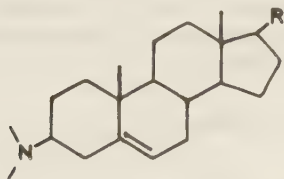
Dans le but de vérifier ces hypothèses, l'étude systématique des transpositions acido-catalysées de divers amino-3 stéroïdes a été entreprise.

1 - Etude du rôle de la stéréochimie de l'amine en 3 -

Pour démontrer le rôle de la stéréochimie en 3 de l'amine, la synthèse et la transposition de divers amino-3 α et 3 β Δ_5 -stéroïdes ont été effectuées. Il était essentiel, pour qu'il soit possible de relier sans ambiguïté la stéréochimie en 10 du produit transposé à la stéréochimie initiale de l'azote, que la seule différence existant entre les produits transposés soit précisément cette stéréochimie en 10.

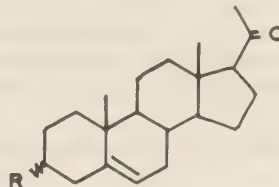
Les premiers essais ont été effectués sur le diméthylamino-3 β cholestène-5, 14, et le diméthylamino-3 β androstène-5, 15. Ces réactions se sont avérées délicates et conduisent à des mélanges d'isomères de position de double liaison ; ce qui rend toute démonstration illusoire.

La difficulté a été tournée en choisissant comme substrats de départ deux substances d'origine naturelle : la méthylamino-3 β prégnène-5 one-20 ou holaphylline, 25 (39) et l'amino-3 α prégnène-5 one-20, 17, en émettant l'hypothèse que la double liaison doit migrer dans une position stable, conjuguée à la fonction cétone, c'est-à-dire en 13-17.



14 R = C₈H₁₇

15 R = H



25 R = NHCH₃ β

16 R = N(CH₃)₂ β

17 R = NH₂, α

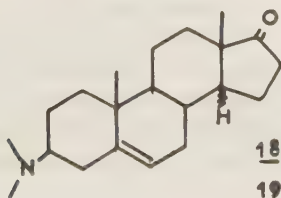
2 - Etude du rôle de l'hétérocycle azoté -

Avant d'entreprendre tout travail à ce sujet, nous nous sommes interrogés sur l'exactitude de la structure proposée pour l'isoconessine, en ce qui concerne sa stéréochimie en 14. En effet, il est concevable d'envisager que la stabilité de la double liaison en position 8-9 soit due à une stéréochimie β en 14 (41).

Quoiqu'il en soit, il était nécessaire de vérifier :

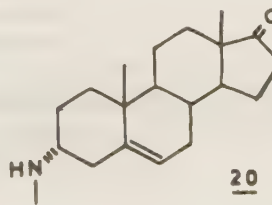
- si d'autres amino-3 Δ_5 -stéroïdes possédant un cycle E conduisaient à des dérivés transposés analogues à l'isoconessine ;
- si un amino-3 β Δ_5 -stéroïde, ne possédant pas de cycle E, soumis à une isomérisation acido-catalysée, pouvait conduire à un produit transposé Δ_{8-9} .

Dans ce but, et dans l'hypothèse qu'une fonction cétone en 17 interdirait la migration du méthyle 18, nous avons étudié la transposition acido-catalysée des diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, 18 et 19, et de la méthylamino-3 α androstène-5 one-17, 20.



18 14 α H

19 14 β H



Cette étude avait un autre but : tout en obtenant un résultat supplémentaire dans l'appréciation du rôle de la fonction amine en 3, elle permettait d'envisager une corrélation chimique permettant de démontrer la stéréochimie en 14 de l'isoconessine.

L'ensemble des résultats obtenus dans les diverses séries a mis en évidence que, dans les amino-3 Δ_5 -stéroïdes, le cours des transpositions acido-catalysées n'est pas indépendant de la nature et de la stéréochimie des groupements portés par le squelette et que la réaction ne se développe pas uniquement par une suite de migrations 1-2 concertées d'ions hydrures et de restes méthyles comme il est classiquement admis.

Il a été possible de proposer un nouveau modèle réactionnel.

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail est le suivant :

AVANT-PROPOS

PARTIE THEORIQUE

- | | |
|--------------|--|
| CHAPITRE I | Introduction |
| CHAPITRE II | Méthode générale de synthèse des amino-3 Δ_5 -stéroïdes |
| CHAPITRE III | Transpositions en milieu sulfurique concentré |
| | <ul style="list-style-type: none"> A - Diméthylamino-3β cholestène-5 B - Diméthylamino-3β androstène-5 C - Amino-3 prégnène-5 one-20 <ul style="list-style-type: none"> 1/ Holaphylline et méthylholaphylline 2/ Holamine D - Diméthylamino-3β androstène-5 one-17, épimères en 14 E - Méthylamino-3α androstène-5 one-17 F - Méthylamino-3α conanène-5 |
| CHAPITRE IV | Transpositions en milieu acide acétique/acide sulfurique |
| | <ul style="list-style-type: none"> A - Etude de la transposition en milieu acide acétique/acide sulfurique de la conessine B - Amino-3β Δ_5-stéroïdes <ul style="list-style-type: none"> 1/ Diméthylamino-3β prégnène-5 one-20 2/ Diméthylamino-3β androstène-5 one-17 C - Amino-3α Δ_5-stéroïdes <ul style="list-style-type: none"> Holamine |
| CHAPITRE V | Interprétation des résultats |
| | <ul style="list-style-type: none"> A - Résumé des résultats acquis B - Etude du mécanisme |

PARTIE EXPERIMENTALE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre II

METHODE GENERALE DE SYNTHÈSE

DES AMINO-3 Δ_5 -STÉROIDES

Les différents amino-3 Δ_5 -stéroïdes utilisés au cours de ce travail ont été préparés selon une technique dont la stéréosélectivité a été démontrée (42, 43).

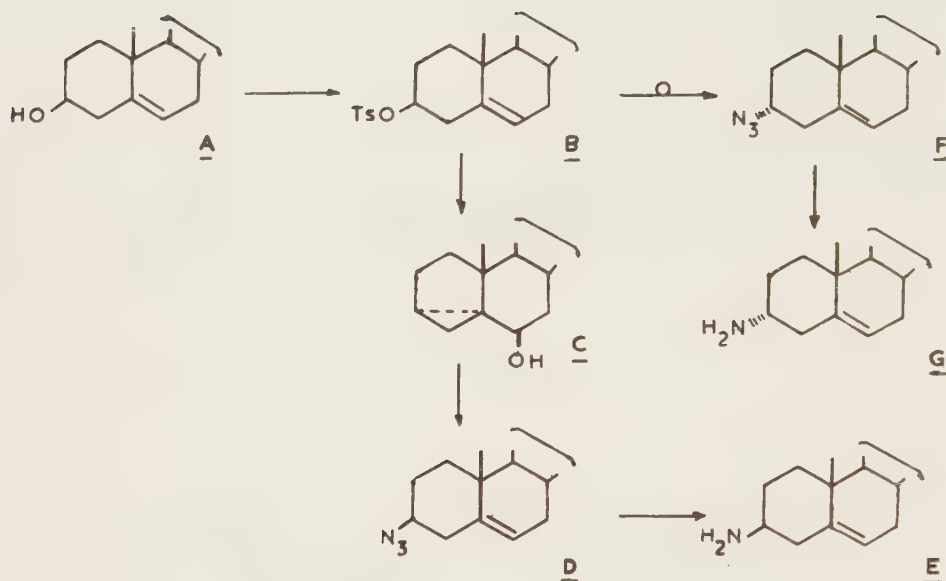
La matière première est l'alcool 3 β , A, dont le tosylate, B, est obtenu par action du chlorure de l'acide p-toluène sulfonique dans la pyridine.

1 - Amino-3 β Δ_5 -stéroïdes -

Après solvolysé du tosylate B, en milieu tamponné par l'acétate de potassium, l'isostéroïde obtenu, C, est traité par l'acide azohydrique en présence d'un catalyseur acide : le trifluorure de bore. L'azide 3 β , D, formé stéréospécifiquement, est réduit en amine primaire par l'alumino-hydrure de lithium (42).

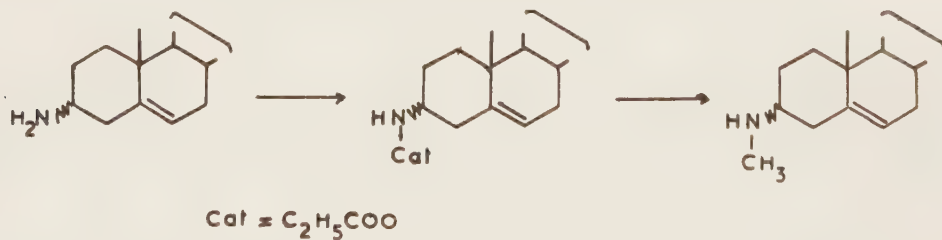
2 - Amino-3 α Δ_5 -stéroïdes -

Le tosyloxy-3 β Δ_5 -stéroïde, B, traité par l'azoture de sodium en solution dans l'hexaméthylphosphotriamide (hexamétopol), conduit, avec un très bon rendement et avec inversion de configuration, à l'azido-3 α correspondant, F, dont la réduction par l'alumino-hydrure de lithium mène à l'amine primaire 3 α , G (43).



3 - Méthylamino-3 Δ_5 -stéroïdes -

Les méthylamino-3 Δ_5 -stéroïdes sont préparés en traitant l'amine primaire **E** ou **G** par le chloroformiate d'éthyle en milieu alcalin (44). Le dérivé N-carboéthoxy obtenu est réduit en amine secondaire par l'alumino-hydrure de lithium.



4 - Diméthylamino-3 Δ_5 -stéroïdes -

Les diméthylamino-3 Δ_5 -stéroïdes sont obtenus par méthylation de l'amine primaire à l'aide de la réaction d'ESCHWEILER-CLARKE (45) par le mélange formaldéhyde/acide formique.

====

Chapitre III

TRANSPOSITION EN MILIEU SULFURIQUE DES AMINO-3 Δ_5 -STEROIDES

La réaction de transposition a été effectuée dans tous les cas selon la technique suivante :

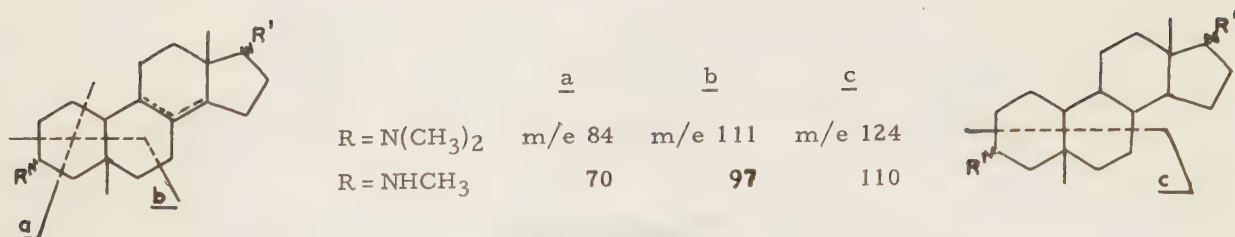
La solution de 1g d'amino-3 Δ_5 -stéroïde dans 3cm³ de chlorure de méthylène est ajoutée, peu à peu, à 3cm³ d'acide sulfurique concentré, préalablement refroidi à 0°. Le contact est maintenu à 0° pendant un temps variable suivant les cas.

A — DIMETHYLAMINO-3 β CHOLESTENE-5

Les premiers essais de transposition en milieu sulfurique ont été effectués sur le diméthylamino-3 β cholestène-5, 14.

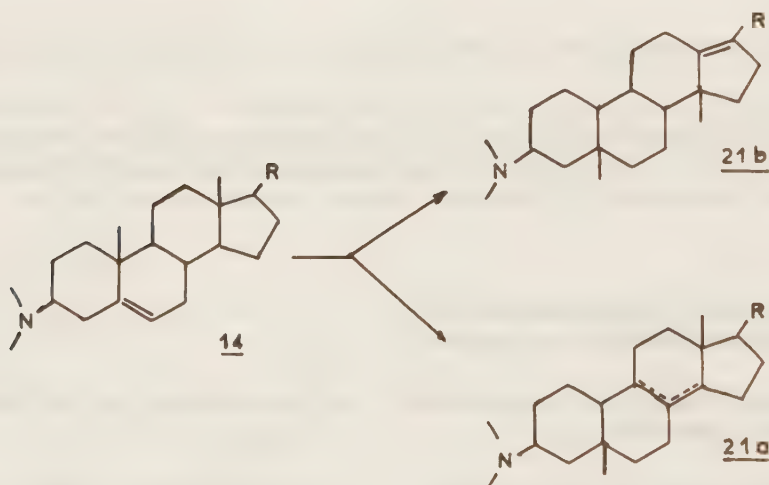
Traité par l'acide sulfurique pendant 4 h., 14 conduit à un mélange présentant deux taches en chromatographie sur couche mince (CCM). Après séparation par chromatographie, les fractions homogènes en CCM se révèlent être un mélange de plusieurs isomères, comme l'indique un examen de R. M. N.

Aucun corps pur n'a pu être isolé. Cependant, la R. M. N. montre l'absence d'un signal correspondant à un proton oléfinique. Le spectre de masse indique, comme poids moléculaire, celui du produit de départ et présente les pics m/e 124, 111 et 84, décrits par DEVISSAGUET à propos de l'isoconessine (16, 17).



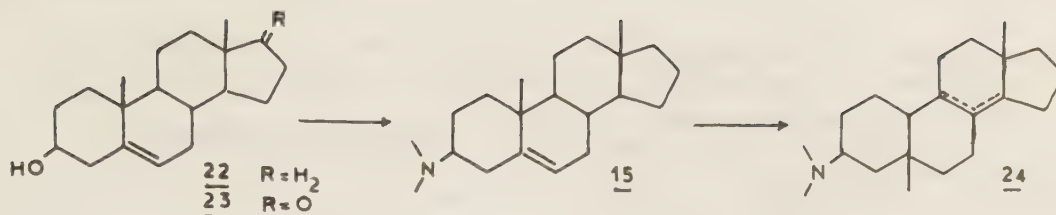
Il est donc certain que la double liaison a migré en position tétrasubstituée qui peut être Δ_{8-9} ou Δ_{8-14} avec migration du méthyle 19, 21a, ou Δ_{13-17} avec migration des deux méthyles 18 et 19, 21b, bien qu'aucun argument ne puisse être apporté par R. M. N. ou spectrométrie de masse, qui indiquerait la prédominance de telle ou telle structure proposée.

Cependant, l'ion à m/e 111 dans le spectre de masse du mélange peut correspondre à un produit comportant une double liaison Δ_{8-9} ou Δ_{8-14} et le pic à m/e 124 à un produit dans lequel la double liaison aurait migré en 13-17.



B — DIMETHYLAMINO-3 β ANDROSTENE-5

Le diméthylamino-3 β androstène-5, 15, est préparé à partir de l'androstène-5 ol-3 β , 22, obtenu par réduction selon HUANG-MINLON (46) de l'androstène-5 ol-3 β one-17, 23.



15, traité par l'acide sulfurique pendant 4 h., conduit à un mélange dont aucun corps pur n'a pu être isolé. Les données de spectrométrie de R. M. N. et de spectrographie de masse, analogues à celles obtenues dans le cas précédent, permettent d'envisager la formation de deux dérivés principaux, de structure 24, dans lesquels la double liaison est située soit en 8,9, soit en 8,14.

Les spectrogrammes de masse des produits de transposition des diméthylamino-3 β cholestène-5 et androstène-5 présentent, à côté des pics moléculaires $M^+ = 413$ et $M^+ = 301$, les pics m/e 415 et 303 qui correspondent aux poids moléculaires augmentés de deux unités. L'obtention de produits saturés par action de l'acide sulfurique sur des stéroïdes insaturés a été observée par ailleurs dans notre laboratoire (47) et est actuellement à l'étude.

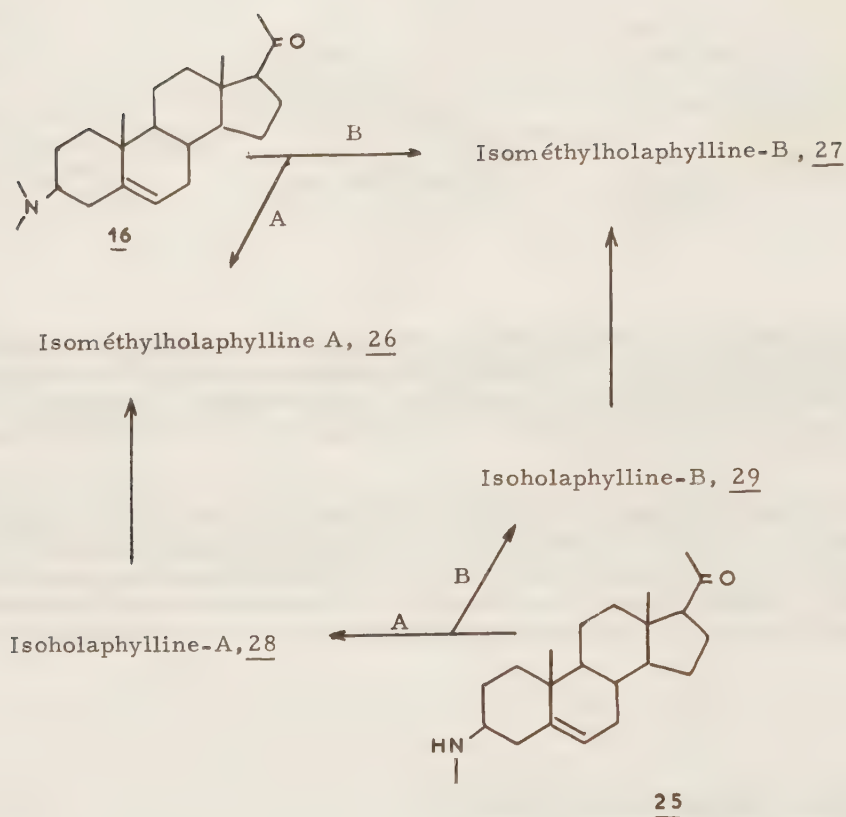
C - AMINO-3 PREGNENE-5 ONE-20

1. METHYLAMINO-3 β ET DIMETHYLAMINO-3 β PREGNENE-5 ONE-20 : HOLAPHYLLINE ET METHYLHOLAPHYLLINE

La méthylholaphylline, 16, et l'holaphylline, 25, traitées par l'acide sulfurique pendant une heure, conduisent respectivement aux mélanges d'isométhylholaphylline-A, 26, et d'isométhylholaphylline-B, 27, ainsi que d'isoholaphylline-A, 28, et d'isoholaphylline-B, 29. Ces produits ont pu être séparés par chromatographie. L'isométhylholaphylline-A et l'isoholaphylline-A sont obtenues en très faible quantité.

Il a été facilement montré que la réaction de transposition se déroule de façon identique à partir de la méthylholaphylline et de l'holaphylline, puisque les produits obtenus ne diffèrent que par la nature du substituant en 3 ; la méthylation des isoholaphyllines A, 28, et B, 29, conduit respectivement aux isométhylholaphyllines A, 26, et B, 27.

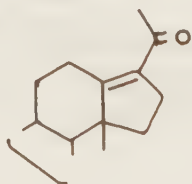
Ce résultat permet donc de limiter l'étude de cette transposition aux seuls produits issus de la méthylholaphylline.



Les isométhylholaphyllines A et B apparaissent comme deux isomères de formule brute : $C_{23}H_{37}ON$.

Les spectres U. V. et I. R. présentent les absorptions caractéristiques d'une fonction cétone conjuguée, ce qui signifie, dans l'hypothèse où la transposition n'a pas affecté la chaîne latérale, que la double liaison est située en 13-17 ; donc que le méthyle 18 a migré de 13 en 14. Cette hypothèse reçoit confirmation dans le fait que le spectre de R. M. N. ne présente aucun signal correspondant à un proton oléfinique et que le singulet de trois protons attribuable au méthyle 21 est fortement déplacé vers les champs faibles ($\delta = 2,23\text{ppm}$).

Les données spectrales précédentes sont donc compatibles avec la structure partielle suivante :

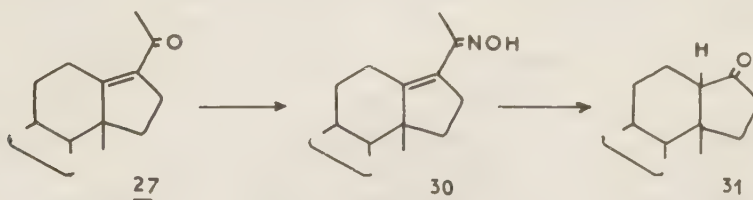


Cette structure est confirmée chimiquement en réalisant la transposition de BECKMANN de l'oxime, 30.

DJERASSI (48) a, en effet, montré que la transposition de BECKMANN des oximino-20 prégénane $\alpha\beta$ -insaturés conduit directement à la cyclopentanone correspondante :



L'oxime, 30, traitée par le chlorure de l'acide p-acétamido toluène sulfonique, puis soumise à une hydrolyse acide, conduit directement à la cétone, 31, attendue. Le spectre I.R. présente, en effet, une absorption à 1735cm^{-1} et le spectre de R.M.N. montre la disparition du signal correspondant au méthyle 21.

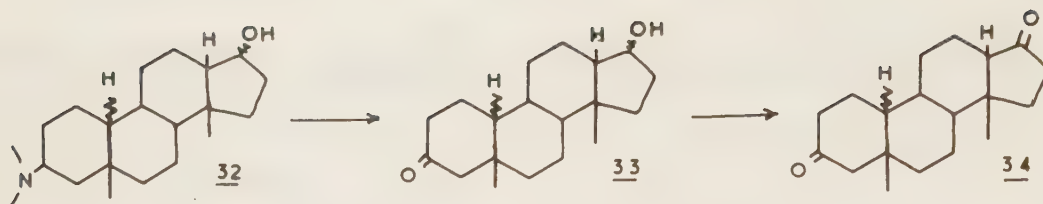


La courbe d'absorption dichroïque circulaire de l'amino cétone, 31, qui est positive, est caractéristique d'une jonction cis des cycles C et D (49, 50). Ceci est en accord avec les stabilités connues des hydrindanones : les cis hydrindanones étant plus stables que les trans hydrindanones (51, 52).

La structure plane des cycles C et D des isométhylholaphyllines A et B étant démontrée, il reste à étudier celle des cycles A et B.

Pour vérifier que le cycle A n'a pas été modifié au cours de la transposition, il suffit de préparer, à partir de l'amino cétone, 31, la dicétone correspondante. La présence d'une cyclohexanone indiquera que le cycle A possède toujours six atomes de carbone.

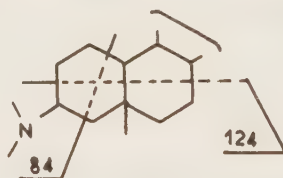
La réduction de la fonction cétone de 31 donne le mélange des deux amino alcools, 32, épimères en 17. 32, traité selon la méthode de VON BRAUN (53), conduit à l'amine secondaire correspondante, qui, par désamination selon RUSCHIG (54), mène au céto-alcool, 33. Par oxydation, 33 donne la dicétone 34.



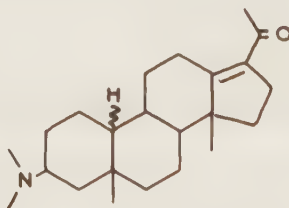
Comme il était attendu, la dicétone 34 possède une fonction cétone sur un cycle à six atomes de carbone. Le spectre I.R. présente, en effet, deux bandes d'absorption dans la région des carbonyles : l'une à 1738 cm^{-1} , l'autre à 1710 cm^{-1} .

La détermination de la structure plane du cycle A est complétée par spectrographie de masse.

Les spectrogrammes de masse révèlent que les isométhylholaphyllines A et B possèdent la même masse moléculaire que la méthylholaphylline, dont elles sont donc toutes deux isomères. De plus, la présence des ions m/e 84 et 124 peut être attribuée à la structure partielle suivante :



Il découle de cette étude qu'il est possible de proposer, pour les deux isométhylholaphyllines A et B, 26, et 27, la même structure plane :



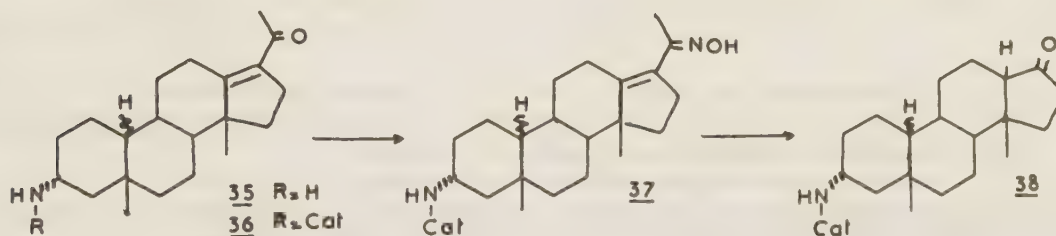
La différence entre ces deux produits doit résulter de leurs stéréochimies respectives en 8, 9 ou 10 ; en fait, le mécanisme supposé de la réaction autorise à postuler que les deux dérivés diffèrent uniquement par leur stéréochimie en 10.

2. AMINO-3 α PREGNENE-5 ONE-20 : HOLAMINE

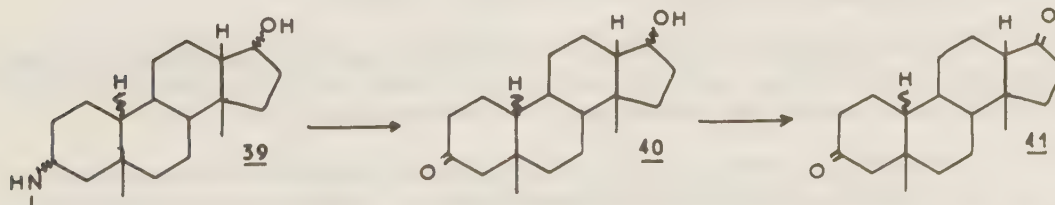
L'holamine, 17, traitée pendant une heure par l'acide sulfurique, conduit quantitativement à un seul dérivé : l'isoholamine, 35, dont le spectrogramme de masse indique qu'il s'agit d'un isomère de l'holamine. Les données spectrales (I. R., U. V. et R. M. N.), analogues à celles observées pour les dérivés de transposition de la méthylholaphylline, sont caractéristiques d'une fonction cétone conjuguée.

La présence d'une double liaison en 13-17 est confirmée par une suite de réactions analogues à celles effectuées dans le cas de la méthylholaphylline.

Après protection de la fonction amine sous forme de dérivé N-carboéthoxylé, 36, (de manière à éviter la formation d'un sulfamide lors de la transposition de BECKMANN), l'oxime 37 est préparée, puis soumise à l'action du chlorure de l'acide p-acétamido toluène sulfonique. Par simple passage en milieu acide, se forme la cyclopentanone attendue, à qui les spectres I. R. et R. M. N. permettent d'attribuer la structure 38. La courbe d'absorption dichroïque circulaire de 38 est positive. La jonction des cycles C et D est donc cis (50).

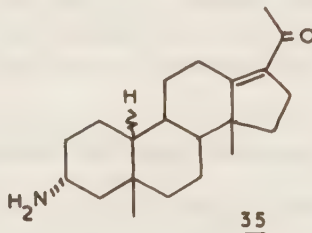


La désamination oxydative de 38 permet d'affirmer que le cycle A de l'isoholamine possède toujours six atomes de carbone.



En effet, la réduction simultanée, par l'alumino-hydrure de lithium, de la fonction N-carboéthoxy en 3 en amine secondaire et de la cétone en 17 conduit à l'amino-alcool, 39. La désamination de 39, selon la technique de RUSCHIG (54), donne le céto-alcool, 40, qui, par oxydation, mène à la dicétone 41. Le spectre I. R. de celle-ci présente une bande d'absorption à 1710cm^{-1} , caractéristique d'une cyclohexanone.

Les résultats précédents permettent donc, pour les mêmes raisons que dans le cas de l'isométhylholaphylline, de proposer la structure plane, 35, pour l'isoholamine.



Si les hypothèses précédentes sont exactes, à savoir :

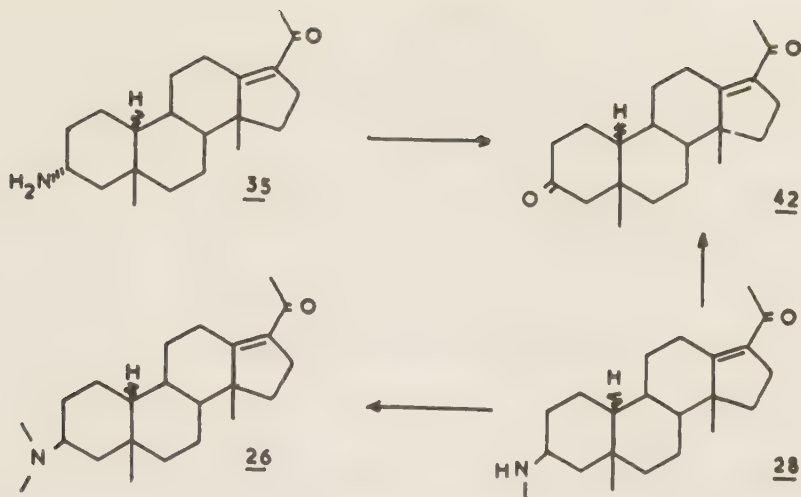
- que dans les transpositions en milieu sulfurique des amino-3 Δ^5 -stéroïdes, la stéréochimie en 10 dépend pour une grande part de la stéréochimie de l'amine en 3 ;
- que les produits de transposition de la méthylholaphylline sont isomères en 10 ;

il apparaît évident que la stéréochimie des carbones 5, 10, 9, 8, 14 et 13 est nécessairement identique à celle de l'un ou de l'autre des deux produits de transposition de la méthylholaphylline.

Cette affirmation a été confirmée de la façon suivante :

La désamination oxydative de l'isoholamine conduit à la dicétone, 42, qui est identique à celle obtenue, selon la même technique, à partir de l'isoholaphylline-A, 28, l'isoholaphylline-A donnant, par méthylation, l'isométhylholaphylline-A, 26.

Il suffit donc, pour déterminer les structures des dérivés de transposition de l'holamine, de l'holaphylline et de la méthylholaphylline, d'établir les stéréochimies de l'isoholamine, 35, et de l'isométhylholaphylline-B, 27.



Stéréochimie en 10

Le problème de la stéréochimie en 10 peut être résolu grâce à l'étude de l'absorption dichroïque circulaire des cétones en 3 (cf. Tableau I).

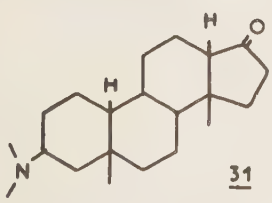
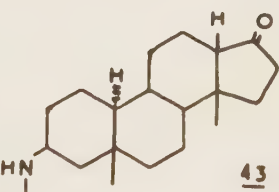
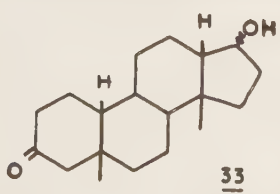
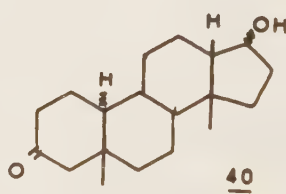
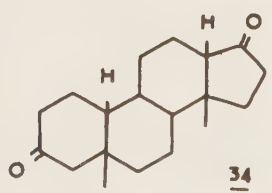
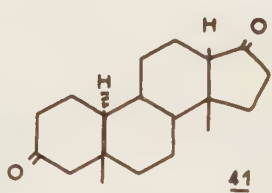
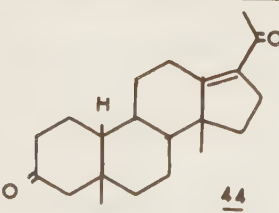
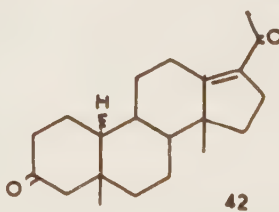
Il a, en effet, été postulé (16, 17), lors de l'étude de l'isoconessine que, dans un méthyl-5 β nor-19 stéroïde et pour une cétone en 3 :

- Une courbe de dichroïsme circulaire négative est en accord :
 - . soit avec une fusion cis des cycles A et B du type rencontré dans le coprostanol ;
 - . soit avec une fusion A/B trans, c'est-à-dire une stéréochimie 10 α (H).
- Une courbe de dichroïsme circulaire positive est en accord :
 - . soit avec une fusion A/B trans, 5 α méthyl, 10 β (H) ;
 - . soit avec une fusion A/B cis dans laquelle le méthyle 5 β est axial et 1'H10 β équatorial par rapport au cycle B.

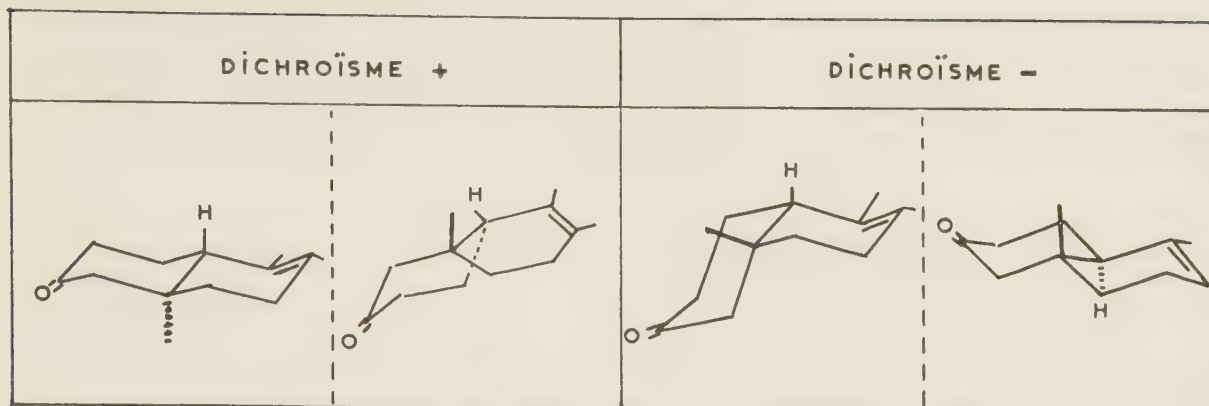
L'examen des modèles moléculaires montre que ces règles sont valables quelles que soient les stéréochimies en 8 et en 9.

TABLEAU I

TABLEAU DE DICHROISME CIRCULAIRE

	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	
 <u>31</u>		+ 2,81	+ 2,96	+ 1,71	 <u>43</u>
	+ 2,38	+ 3,19	+ 3,33	+ 1,93	
 <u>33</u>		+ 0,51	+ 0,51	+ 0,31	 <u>40</u>
	- 1,50	- 1,80	- 1,68	- 0,95	
 <u>34</u>	+ 2,79	+ 3,75	+ 3,83	+ 2,26	 <u>41</u>
	+ 0,75	+ 1,35	+ 1,63	+ 1,15	
 <u>44</u>	+ 0,59	+ 0,70	+ 0,70	+ 0,40	 <u>42</u>
		- 0,88	- 0,88	- 0,57	

Les diverses courbes d'absorption dichroïque circulaire présentent, en général, 4 maximums exprimés en $\Delta\epsilon$. Le premier noté : a, est situé à λ_{max} voisin de 285 nm ; les autres notés b, c, d sont respectivement voisins de 295, 305 et 315 nm.



Il s'ensuit que, la position 5α étant exclue pour le méthyle 19 dans tous les cas, une courbe de dichroïsme circulaire positive ne peut correspondre qu'à une stéréochimie 10β (H équatorial par rapport au cycle B).

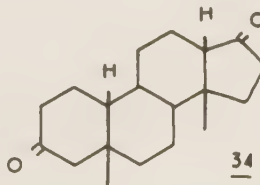
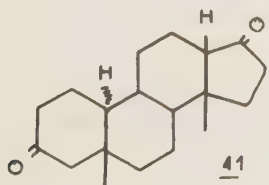
Les valeurs mesurées pour la dicétone, 44, permettent donc d'affirmer que l'isométhylholaphylline-B, 27, possède un enchaînement A/B *cis*, 5β méthyl, 10β (H), l'hydrogène en 10 étant nécessairement équatorial par rapport au cycle B.

La valeur négative de l'absorption dichroïque de la dicétone, 42, laisse subsister "a priori" une ambiguïté : l'hydrogène en 10 pouvant être α ou β axial par rapport au cycle B.

Dans le cas où l'on admettrait une conformation *cis* (l'hydrogène en 10, β -axial par rapport au cycle B), 42 ne serait autre que le conformère de la dicétone précédente, 44, dont le dichroïsme était positif, si les deux produits possèdent bien la même stéréochimie pour le reste de la molécule. Cette hypothèse est évidemment à rejeter et, d'autre part, par raison de mécanisme, il est logique d'attribuer à l'isoholamine la stéréochimie 10α . Celle-ci sera confirmée ultérieurement.

Les valeurs des absorptions dichroïques circulaires mesurées pour les deux cétoalcools, 33 et 40, confirment les déductions précédentes.

Par contre, il y a contradiction apparente avec les valeurs, toutes deux positives, des absorptions dichroïques circulaires des deux dicétones, 34 et 41.

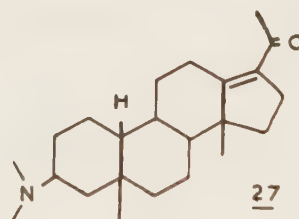
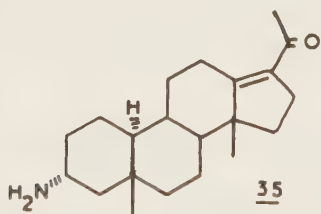


Ces dérivés possèdent deux chromophores cétoniques dont les maxima d'absorptions sont situés à des longueurs d'ondes voisines. Si l'on postule une relative additivité des effets des chromophores cétoniques en 3 et en 17, il est possible, à partir des valeurs de dichroïsme circulaire des dicétones, 34 et 41, de calculer la valeur théorique de la contribution du chromophore en 3, ceci pour une longueur d'onde voisine de 305nm. Il suffit, en effet, de déduire de la valeur des $\Delta\epsilon$ mesurés pour 34 et 41, la valeur des $\Delta\epsilon$ mesurés, correspondant aux chromophores en 17. Celles-ci sont données par les deux amino-cétones, 31 et 43.

$\Delta\epsilon$	Contribution en 17	Contribution en 3	
		Calculé	Mesuré
<u>41</u> + 1,63	+ 3,33	- 1,70	- 1,68
<u>34</u> + 3,83	+ 2,96	+ 0,87	+ 0,51

Comme le montre le tableau ci-dessus, les valeurs des contributions des chromophores en 3 calculées pour les deux dicétones, 34 et 41, sont en accord avec les valeurs des $\Delta\epsilon$ mesurées pour les deux céto-alcools, 33 et 40 correspondants.

L'ensemble des résultats de dichroïsme circulaire est donc homogène et permet d'attribuer à l'isoholamine, 35, la stéréochimie 10 α , et à l'isométhylholaphylline-B, 27, la stéréochimie 10 β .



Configuration des carbones 8 et 9

Le mécanisme des transpositions acido-catalysées normalement admis permet de poser comme hypothèse que, aussi bien dans l'isoholamine que dans l'isométhylholaphylline-B, l'hydrogène en 8 est α et celui en 9 est β . Ce qui correspondrait :

- à un enchaînement trans-anti-trans pour les cycles A, B et C de l'isoholamine ;
- à un enchaînement cis-syn-trans pour les cycles A, B et C de l'isométhylholaphylline-B.

Cette hypothèse est confirmée par l'examen des modèles moléculaires et par la méthode d'analyse conformationnelle de BUCOURT (55).

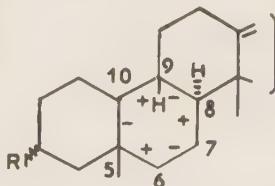
Les dérivés de transposition de l'holamine et de la méthylholaphylline possèdent obligatoirement une des quatre stéréochimies suivantes :



L'isoholamine et les isométhylholaphyllines A et B sont des produits thermodynamiques de l'isomérisation. Replacés dans le milieu réactionnel, ils ne subissent aucune modification. Il faut, donc, rechercher parmi les conformations possibles celles qui présentent le niveau énergétique le plus bas. Une telle conformation pour le système des trois cycles A, B et C d'un stéroïde est celle dans laquelle les trois cycles sont sous forme chaise (55c).

L'examen des modèles de DREIDING montre que, pour un stéroïde dans lequel le méthyle 19 est 5β axial par rapport au cycle B, et l'hydrogène en 10, soit α soit β équatorial par rapport au cycle B, la seule structure dans laquelle les cycles A, B et C sont sous forme chaise est la structure IV.

Cette affirmation est confirmée par l'analyse conformationnelle (55). Dans l'isoholamine et les isométhylholaphyllines A et B, le méthyle 19 est axial par rapport au cycle B, donc au-dessus du plan moyen du cycle B. Il faut donc que la différence des valeurs algébriques des angles dièdres 7, 6, 5, 10 et 6, 5, 10, 9 soit positive* (55c) ; ce qui implique

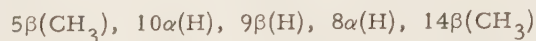


que l'angle dièdre 6, 5, 10, 9 soit négatif. Dès lors, pour que le cycle B soit sous forme chaise, il faut que l'angle dièdre 7, 8, 9, 10 soit également négatif. L'hydrogène en 8 est donc au-dessous du plan moyen du cycle B, c'est-à-dire α et l'hydrogène en 9 au-dessus du plan moyen du cycle B, c'est-à-dire β .

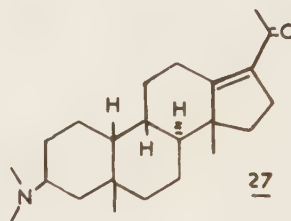
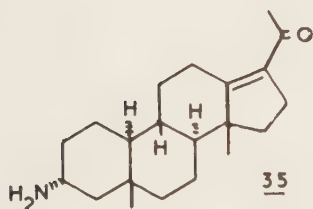
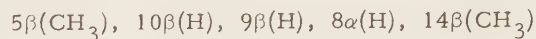
* - Rappelons la convention de signe des angles dièdres (55c) :



La stéréochimie de l'isoholamine est donc :

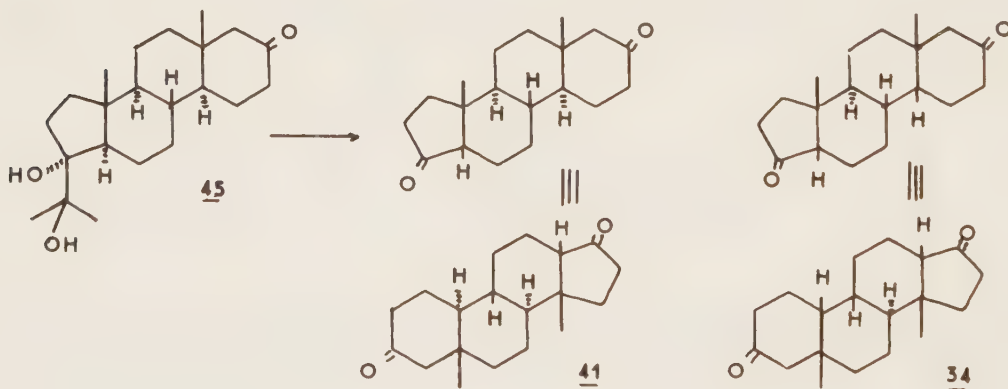


et de l'isométhylholaphylline-B :



La dicétone, 41, dérivée de l'isoholamine, possède un enchaînement : trans-anti-trans-anti-cis,

et la dicétone, 34, dérivée de l'isométhylholaphylline-B, un enchaînement : cis-syn-trans-anti-cis, l'hydrogène en 10 équatorial par rapport au cycle B.



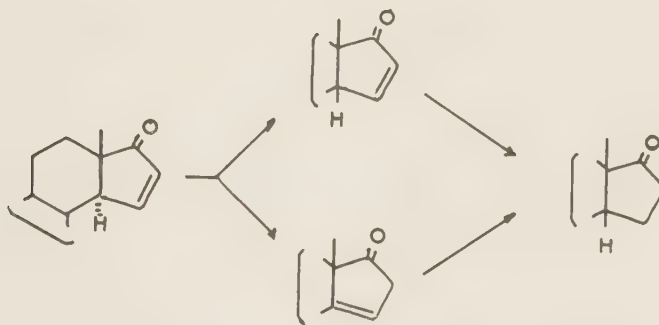
Ces résultats acquis, en particulier la stéréochimie 10α , reçoivent une confirmation grâce à une corrélation chimique : la dicétone, 41, est identique à la A-Nor, D-Homo androstane- 5β , 14α dione-3, 17, préparée par LEVISALLES à partir de 45 (24a).

D — DIMETHYLAMINO-3 β ANDROSTENE-5 ONE-17, EPIMERES EN 14

1) La synthèse de la diméthylamino-3 β androstane-14 α (H) ène-5 one-17, 18, est effectuée selon le schéma général.

2) Synthèse de la diméthylamino-3 β androstane-14 β (H) ène-5 one-17, 19 -

Pour préparer les dérivés de l'androstane-14 β (H), nous avons utilisé les propriétés connues de l'androstène-15(16) one-17 (57). Ce produit, en milieu acide, s'isomérise en androstane-14 β (H) ène-15 one-17 et en androstène-14 one-17. L'hydrogénation de ces deux produits conduit à un seul dérivé : l'androstane-14 β (H) one-17 qui possède donc la stéréochimie β en 14.



La préparation des dérivés 14 β (H) nécessite donc une hydrogénation qui semble difficilement compatible avec l'obtention des Δ_5 -stéroïdes. Cette difficulté a pu être résolue car :

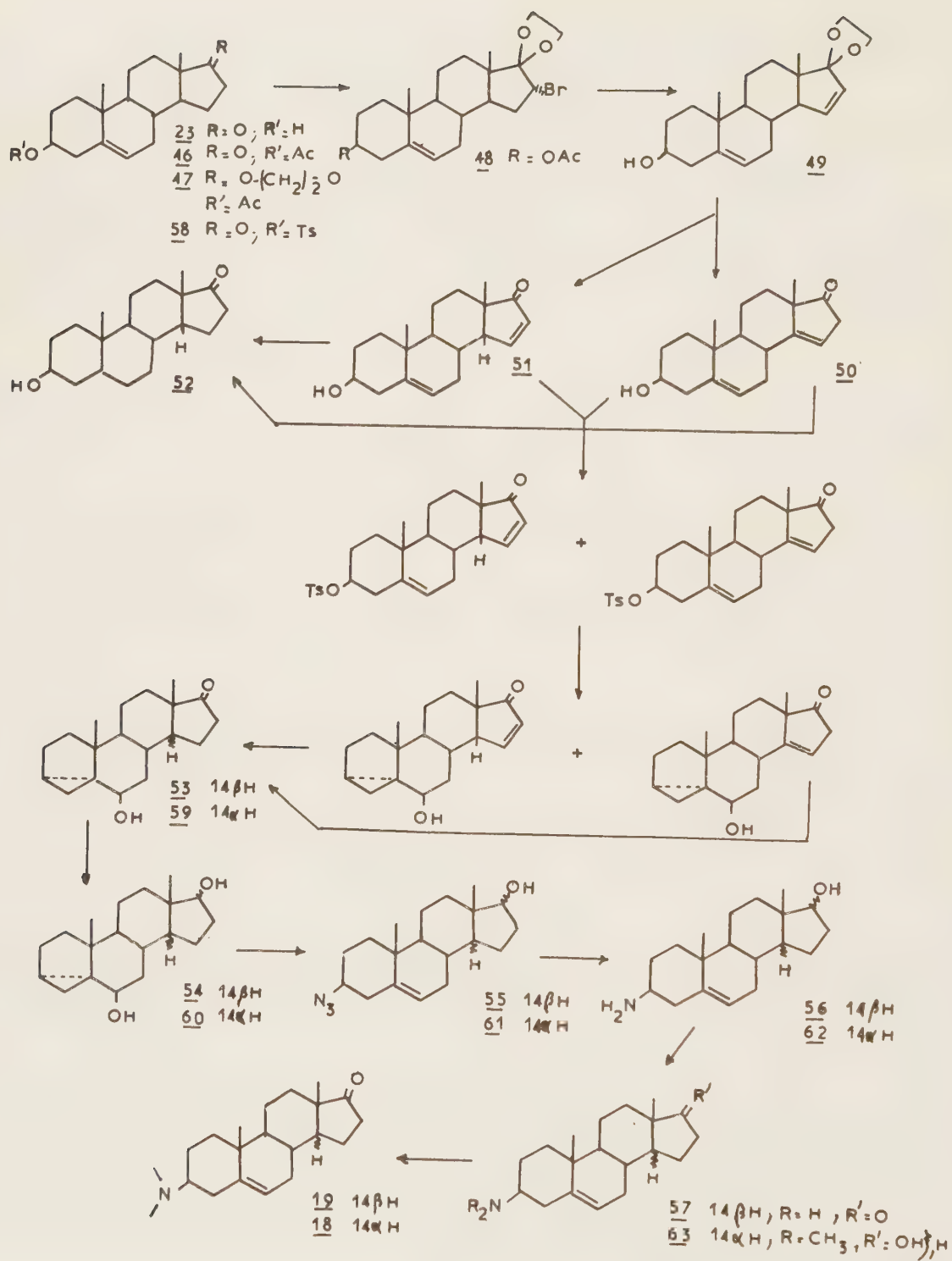
- la synthèse stéréospécifique des amino-3 Δ_5 -stéroïdes se fait par l'intermédiaire des 3-5 cyclo stéroïdes ;

- les 3-5 cyclo stéroïdes sont insensibles à l'hydrogénation.

La diméthylamino-3 β androstane-14 β (H) ène-5 one-17, 19, est préparé à partir de l'androstène-5 ol-3 β one-17, 23, à l'état de dérivé acétylé, 46. La fonction cétone étant protégée sous forme d'éthylène dioxo, 47 est bromé à l'aide du réactif de JACQUES (56), puis débromé par le tertibutylate de potassium dans l'hexamétopol, pour conduire à l'éthylène dioxo-17 androstane diène-5,15 ol-3 β , 49.

49, traité par l'acide p-toluène sulfonique dans le toluène, s'épimérise en donnant l'androstane diène-5, 14 ol-3 β one-17, 50, et l'androstane-14 β (H) diène-5, 15 ol-3 β one-17, 51. Ces deux dérivés, après hydrogénation, conduisent à l'androstane-14 β (H) ol-3 β one-17, 52, qui présente les constantes décrites par SONDHEIMER (57) et SAINT-ANDRE (58).

Par ailleurs, l'hydrogénation du mélange des deux dérivés cyclo-3,5 correspondant à 50 et 51 conduit à un seul produit : la cyclo-3,5 androstane-14 β (H) ol-6 β one-17, 53, qui possède la stéréochimie 14 β désirée.



La diméthylamino-3 β androstane-14 β (H) ène-5 one-17, 19, est obtenue à partir de 53, selon la méthode de synthèse préalablement décrite.

3) - Transposition en milieu sulfurique des diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, épimères en 14 -

Dans l'hypothèse où la transposition de la diméthylamino-3 β androstane-14 α (H) ène-5 one-17, 18, s'effectue selon un processus identique à celui de l'isoconessine, c'est-à-dire conduisant à des dérivés Δ_{8-9} , la réaction peut se développer selon deux processus :

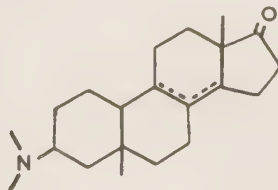
- migration de la double liaison jusqu'en 8-9 ; le carbone 14 n'est pas concerné par la réaction et la stéréochimie de ce centre est conservée. Le produit de transposition obtenu à partir de la diméthylamino-3 β androstane-14 α (H) ène-5 one-17 ne sera pas identique à celui obtenu à partir de la 14 β (H). Ils seront épimères en 14.

- la réaction se développe dans un premier temps jusqu'au carbone 14 et dans un deuxième temps, la double liaison se stabilise en 8-9.

Dans ce cas, si le produit formé au cours de la transposition est, dans les conditions réactionnelles, le produit thermodynamique, il y a tout lieu de penser qu'il s'agit du dérivé insaturé en 8-9, possédant la structure énergétiquement la plus favorable et que ce produit est unique. Les deux amines épimères en 14 doivent donc donner le même produit transposé.

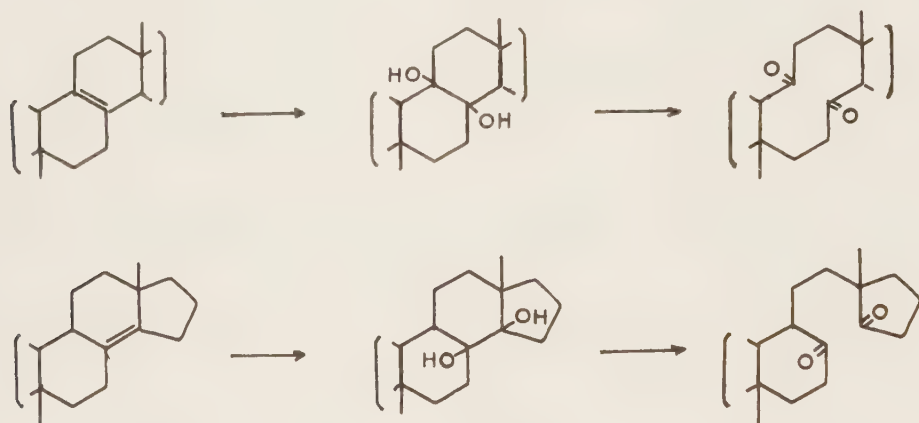
Les deux diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, épimères en 14, 18 et 19, traitées par l'acide sulfurique, conduisent chacune à un seul produit qu'il a été malheureusement impossible de cristalliser dans l'un et l'autre des cas. L'examen des données spectrales prouve sans ambiguïté l'identité des deux produits de transposition.

Le spectre de R. M. N. montre l'absence de proton éthylénique. Le spectrogramme de masse permet d'affirmer que le dérivé transposé est un isomère de 18 et 19. A côté du pic moléculaire se trouvent les pics m/e 84 et 111, observés précédemment. Ce dernier pic indique que la double liaison occupe une des deux positions tétrasubstituées 8-9 ou 8-14. L'hypothèse de structure suivante peut, dès lors, être posée :



La position de la double liaison est démontrée en utilisant la méthode de CASTELLS et MEAKINS (59).

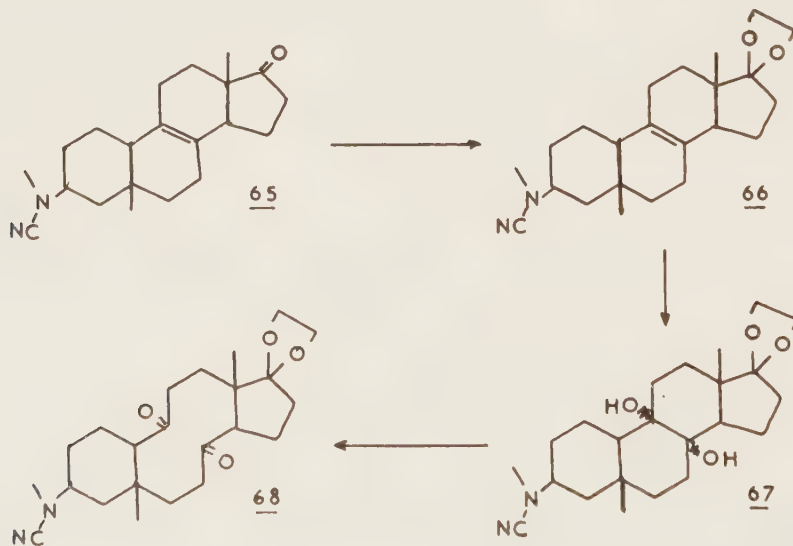
La cis-hydroxylation de la double liaison par le tétr oxyde d'osmium, suivie de l'oxydation du diol par le tétracétate de plomb, conduit à une séco-dicétone. L'étude du spectre I. R. permet de localiser sans ambiguïté la double liaison originelle.



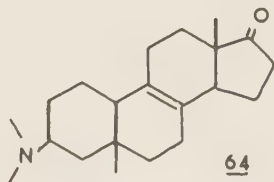
Il est donc indispensable que la molécule, sur laquelle est effectuée la réaction de CASTELLS et MEAKINS, ne présente pas d'absorption en I. R. dans la région des carbonyles.

D'autre part, l'expérience montre que la cis-hydroxylation par le tétr oxyde d'osmium se fait avec un meilleur rendement sur les molécules neutres.

Pour ces deux raisons, la cis-hydroxylation est effectuée sur le dioxolanne cyanamide, 66, préparé à partir de 65. Dans le spectre I. R. de la séco-dicétone obtenue, 68, l'absence d'une absorption correspondant à une cyclopentanone permet d'éliminer la position Δ_{8-14} pour la double liaison.



Le produit de transposition des diméthylamino-3 β androstène-5 one-17 possède donc la structure 64 :

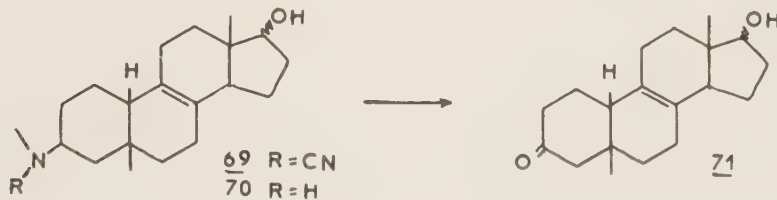


dans laquelle il reste à confirmer la stéréochimie en 10 et à établir celle en 14.

Stéréochimie en 10

La présence de l'amine en 3 β permet de supposer que la stéréochimie en 10 est la même que celle qui a été démontrée dans le cas de l'isoconessine et de l'isométhylholaphylline-B (60), c'est-à-dire que l'hydrogène en 10 est β -équatorial par rapport au cycle B.

Ceci est vérifié en préparant le céto-alcool, 71, dont la courbe d'absorption dichroïque circulaire est effectivement positive.



Stéréochimie en 14

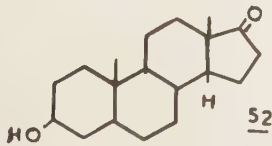
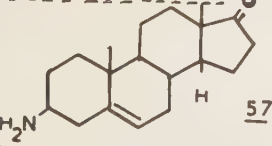
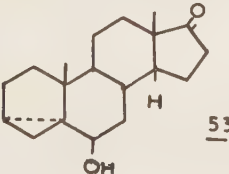
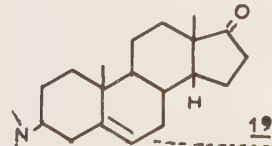
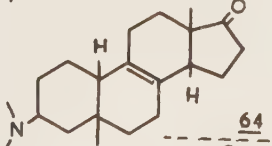
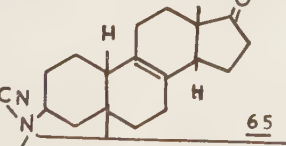
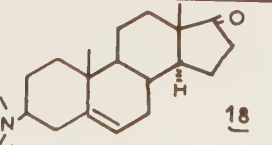
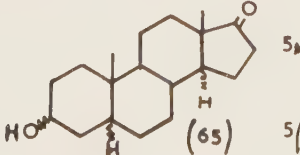
Elle est déduite de l'examen du dichroïsme circulaire du produit transposé. L'absorption est positive ($\lambda = 278, 296, 317$ nm avec $\Delta\epsilon = +0,32, +0,28$ et $-0,04$). Cette valeur est comparable à celles mesurées pour les dérivés de stéréochimie 14 β , obtenus lors de la synthèse de la diméthylamino-3 β androstane-14 β (H) ène-5 one-17, comme le montre le tableau II.

Bien qu'une comparaison rigoureuse ne puisse être faite avec un stéroïde de squelette normal, ce résultat peut être considéré comme incompatible avec une jonction C/D trans, c'est-à-dire 14 α (H).

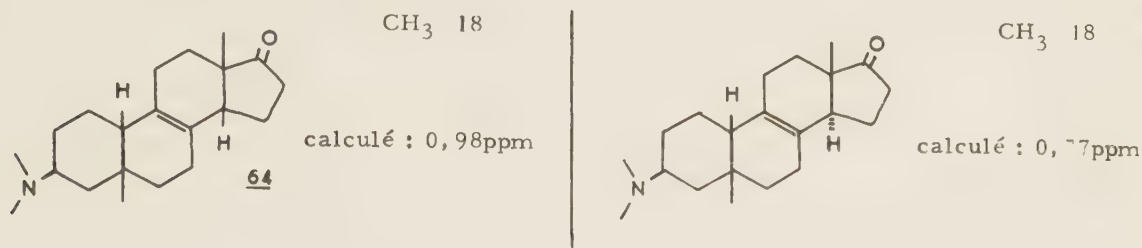
L'examen du spectre de R. M. N. du produit transposé, 64, permet de confirmer ce résultat :

Le méthyle 18 apparaît sous forme d'un singulet à $\delta = 0,99$ ppm. En appliquant

TABLEAU II

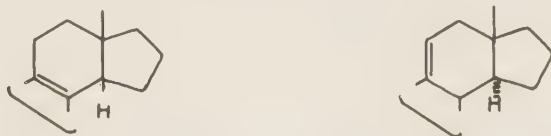
14 β H	a $\lambda \sim 275\text{nm}$	b $\lambda \sim 287\text{nm}$	c $\lambda \sim 295\text{nm}$	d $\lambda \sim 305\text{nm}$	e $\lambda \sim 315\text{nm}$
 52	+ 0,45	+ 0,64	+ 0,39		+ 0,22
 57		+ 0,49			- 0,17
 53	+ 0,48	+ 0,58			- 0,28
 19		+ 0,59			- 0,13
 64	+ 0,32		+ 0,28		- 0,04
 65		+ 0,39			+ 0,10
14KH					
 18	+ 2,93			+ 3,12	+ 2,04
 5κ				+ 3,31	
(65) 5β				+ 3,33	

la méthode de ZURCHER (61) pour déterminer l'influence de la double liaison 8-9 sur le déplacement chimique de ce méthyle, et en prenant comme base de calcul les valeurs mesurées pour le déplacement chimique du méthyle 18 des deux épimères $14\alpha(H)$ et $14\beta(H)$, 18 et 19, les chiffres suivants sont obtenus :



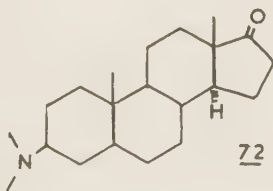
Le déplacement chimique mesuré pour le méthyle 18 du dérivé transposé 64 est en bonne concordance avec la valeur calculée correspondant à une stéréochimie $14\beta(H)$.

La jonction C/D cis de 64 est en accord avec l'étude faite par BUCOURT (55a) de la stabilité des hydrindénones. En appliquant ses résultats à la série stéroïde, cet auteur a montré que les déformations introduites par une double liaison en 8-9 sont compatibles avec une jonction cis des cycles C et D ; une position 9-11 de la même double liaison étant plus favorable dans le cas d'une jonction trans.

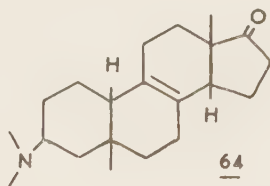


Il reste à vérifier que l'épimérisation en 14, qui se produit au cours de la transposition de la diméthylamino- 3β androstane- $14\alpha(H)$ ène-5 one-17, résulte bien de la migration de la double liaison.

En effet, la diméthylamino- 3β androstane- $14\alpha(H)$ one-17, 72, placé dans l'acide sulfurique, ne subit aucune isomérisation.

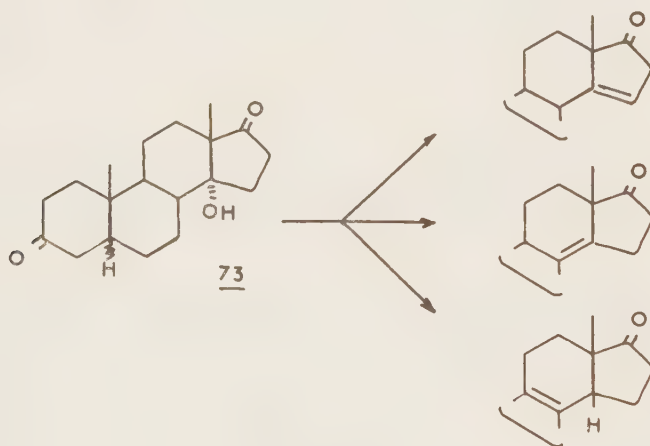


Le produit résultant de la transposition en milieu sulfurique des diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, épimères en 14, possède donc une double liaison en 8-9 et une stéréochimie 10 β (H) et 14 β (H). Il s'agit de la diméthylamino-3 β Nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H) 14 β (H) ène-8(9) one-17, 64.



La transposition des amino-3 β androstène-5 one-17 conduit à un seul et même dérivé thermodynamiquement stable. Le fait d'obtenir, à partir de l'amine 14 α (H), un produit de transposition de stéréochimie 14 β (H) permet d'affirmer que la réaction se développe dans un premier temps jusqu'au carbone 14, et que dans un deuxième temps la double liaison se stabilise en 8-9.

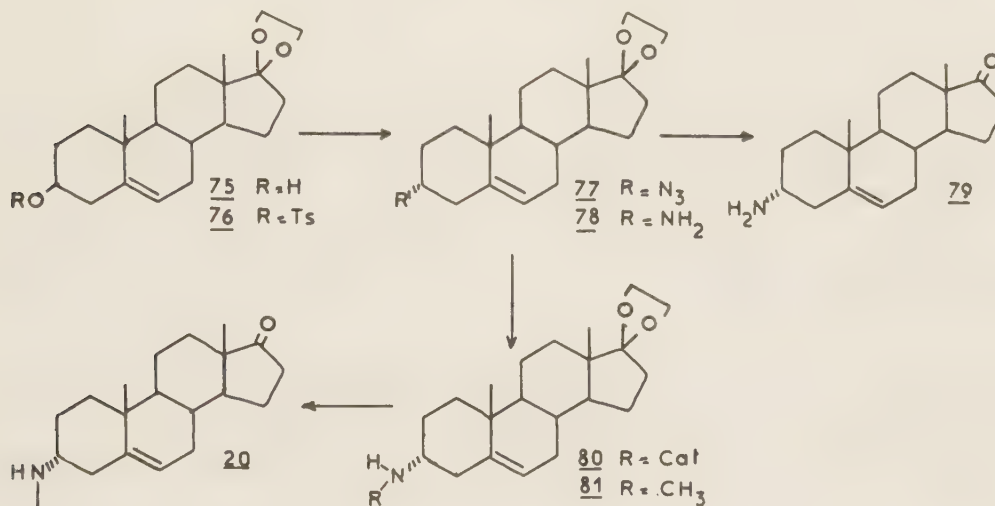
MAMLOK (41) a obtenu des résultats comparables en étudiant la déshydratation des alcools 14 α . Cet auteur a, en effet, montré que la deshydratation des dioxo-3, 17 hydroxy-14 α androstane, 73, conduisait à un mélange cinétique constitué des dérivés Δ_{8-14} et Δ_{14-15} et à un produit thermodynamique qui possède une double liaison en 8-9 et la stéréochimie 14 β



E — METHYLAMINO-3 α ANDROSTÈNE-5 ONE-17

1) - Synthèse -

Elle a été effectuée selon le schéma général à partir de l'androstène-5 α -3 β one-17,23, dont la fonction cétone est protégée à l'état d'éthylène-dioxy, 75.



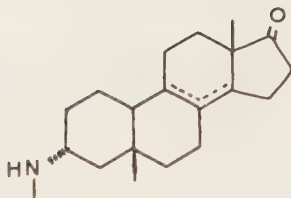
Du fait de la présence de la cétone en 17, qui empêche la migration du méthyle 18, la transposition des amino-3 β androstène-5 one-17 se déroule d'une manière analogue à celle de la conessine. Il était intéressant d'étudier la transposition d'une molécule dans laquelle la liaison C₁₃-C₁₈ ne peut se rompre, l'amine 3 α ne gênant pas le déroulement de la réaction.

La méthylamino-3 α androstène-5 one-17, 20, traitée par l'acide sulfurique à 0° pendant une heure, conduit à un mélange de deux produits qui ont été obtenus à l'état pur par chromatographie, mais seulement en quantités restreintes.

Les spectres I. R. sont caractéristiques dans les deux cas d'une cyclopentanone. Les spectres U. V. possèdent l'absorption correspondant à une cétone saturée.

Les spectres de masse sont comparables et indiquent que les deux dérivés de la transposition sont des isomères du produit de départ. Tous deux présentent le pic m/e 97, homologue du pic m/e 111 observé dans le cas des diméthylamino-3 β , qui indique que le méthyle 19 a migré en 5 β et que la double liaison est située, soit en 8-9, soit en 8-14.

L'hypothèse de structure suivante peut donc être formulée pour les deux dérivés transposés :

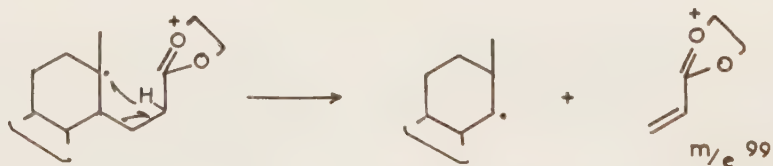


Les spectres de R.M.N. confirment l'absence de signal correspondant à un proton oléfinique : la comparaison des déplacements chimiques des signaux correspondant aux méthyles 18, aux valeurs précédemment observées, ne permet d'envisager que pour l'un des dérivés de la transposition une structure Δ_{8-9} , $14\beta(H)$.

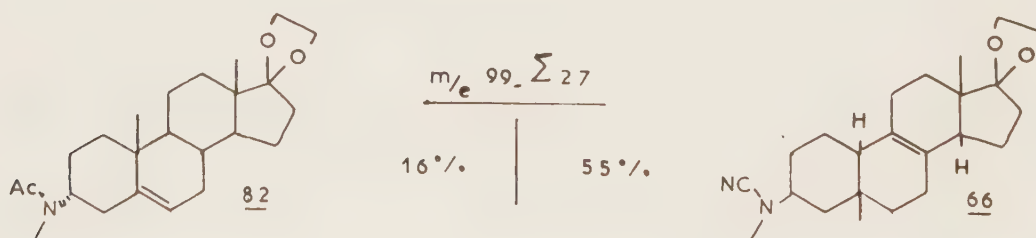
Le problème ne peut donc être limité à la détermination de deux stéréochimies différentes en 10, car, vraisemblablement, les deux produits transposés se différencient en plus par la position de la double liaison.

La position des doubles liaisons a été déterminée par la spectrométrie de masse des deux éthylène-dioxy en 17 correspondant aux dérivés transposés.

La fragmentation classique des molécules portant un éthylène-dioxy est représentée par le pic m/e 99 (62, 63).

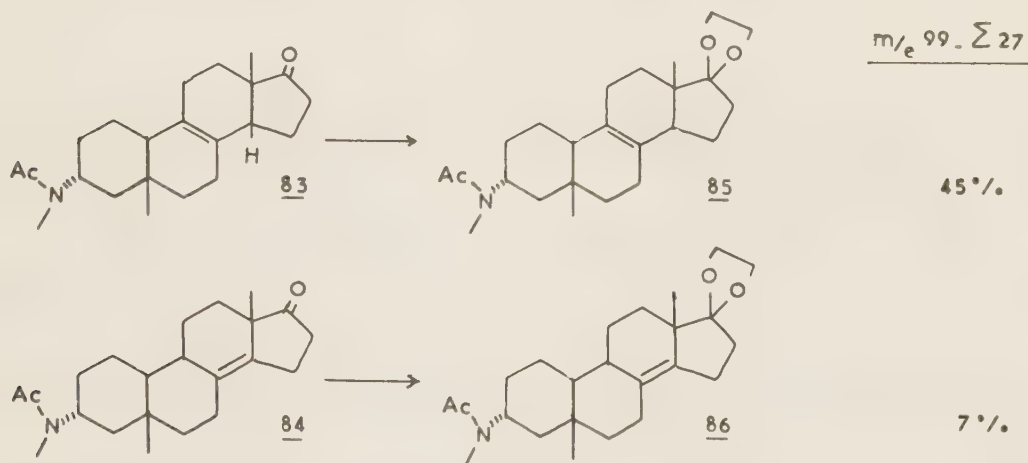


Cette coupure est très favorisée dans le cas où la liaison $C_{14}-C_{15}$, qui se rompt, est en position allylique :



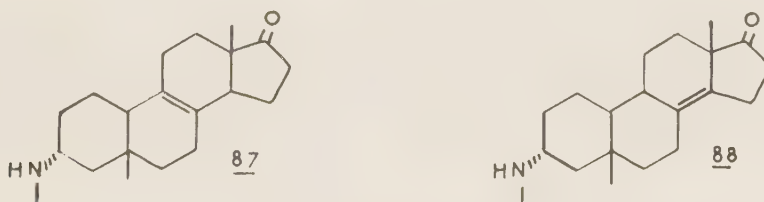
Les deux produits étant isomères, ce raisonnement peut être considéré comme rigoureux si les spectrogrammes comparés sont effectués dans les mêmes conditions opératoires. De plus, il est nécessaire de minimiser les fragmentations dues à la présence des azotes basiques en préparant les dérivés acétylés.

Les deux éthylène-dioxy en 17, 85 et 86, sont préparés à partir des dérivés N-méthyl-acétamido-3 α correspondants, 83 et 84.



L'intensité des pics à $m/e\ 99$ dans les spectrogrammes de masse de 85 et 86 permet de fixer en 8-9 la double liaison du dérivé 85 et d'éliminer cette position pour 86. La double liaison dans 86 ne peut donc être qu'en 8-14.

Les structures planes 87 et 88 peuvent donc être attribuées aux deux dérivés de transposition issus de la méthylamino-3 α androstène-5 one-17.

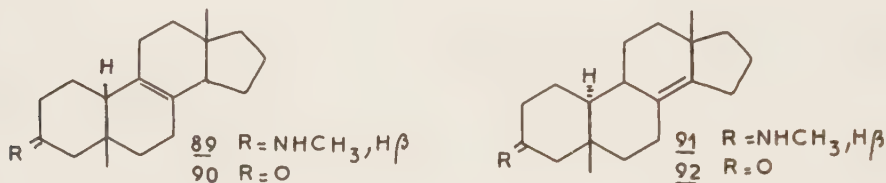


L'obtention de ces deux dérivés constitue un fait nouveau dans les transpositions des amino-stéroïdes et est en relative contradiction avec les divers résultats observés précédemment, en particulier lors de la transposition des amino-3 β androstène-5 one-17 qui avait conduit au seul produit Δ_{8-9} , 14 β . La détermination des stéréochimies en 10 et en 14 n'en prend que plus d'importance.

Stéréochimie en 10

La stéréochimie en 10 des deux dérivés transposés 87 et 88 est déterminée par l'étude du dichroïsme circulaire des deux cétones en 3, 90 et 92. L'absence de chromophore cétonique en 17 permet d'obtenir des résultats sans ambiguïté.

90 et 92 sont obtenus par désamination oxydative selon RUSCHIG (54) des amines, 89 et 91, elles-mêmes préparées à partir des deux dérivés transposés par réduction selon WOLFF-KISHNER (46).

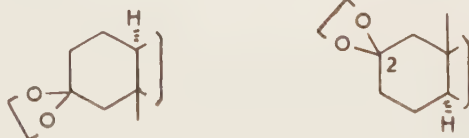


• L'absorption dichroïque circulaire de 90 est positive et signe une jonction cis des cycles A et B, plaçant l'H en 10 β équatorial par rapport au cycle B (16).

Cette conformation, qui est celle de l'isoconessine et des dérivés transposés possédant une amine en 3 β , est surprenante dans le cas d'un amino-3 α stéroïde. Elle sera discutée ultérieurement.

• L'absorption dichroïque circulaire de 92 est négative et peut correspondre à deux structures possibles : soit une stéréochimie 10 α (H), soit 10 β (H), avec une jonction des cycles A et B de type coprostane : c'est-à-dire l'H en 10 axial par rapport au cycle B. Cette ambiguïté existait dans le cas de l'isoholamine, la stéréochimie 10 α avait cependant été postulée et vérifiée ensuite par corrélation chimique. Dans le cas présent, et pour les mêmes raisons, l'hypothèse d'une stéréochimie 10 α peut être formulée.

La confirmation est apportée grâce à la bromation du dérivé éthylène-dioxy, 93, correspondant à la cétone 92. Si la stéréochimie est 10 α , le sens de bromation de 93 est le même que celui d'un céto-2 stéroïde à jonction A/B trans. Celui-ci se bromant en 3 α (64), 93 doit se bromer en 2 α .

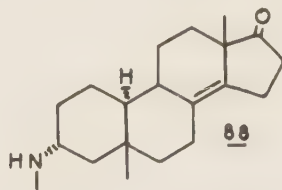


La bromation de l'éthylène dioxy, 93, effectuée à l'aide du réactif de JACQUES (56), conduit à un dérivé monobromé, 94.



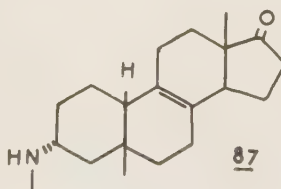
Le spectre de R. M. N. de 94 permet de fixer la position de l'atome de Br. En effet, le proton en α de l'hétéroatome apparaît sous la forme d'un multiplet résultant de faibles couplages (axial-équatorial et équatorial-équatorial). Le brome est donc situé en 2, et en position axiale, c'est-à-dire en 2α .

La stéréochimie en 10 de l'éthylène-dioxy, 93, donc du produit transposé Δ_{8-14} correspondant, 88, est α .



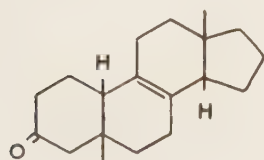
Stéréochimie en 14

Il reste à déterminer la stéréochimie en 14 du produit transposé Δ_{8-9} , 87. L'absorption dichroïque circulaire de ce dérivé est positive, mais la valeur absolue du $\Delta\epsilon$ (1,67) n'est pas significative et ne permet pas d'affirmer à coup sûr si la stéréochimie en 14 est α ou β .

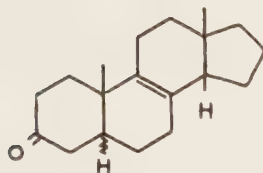


La valeur du déplacement chimique du singulet correspondant au méthyle 18 de la cétone 90 est en bon accord :

- d'une part avec la valeur calculée par la méthode de ZURCHER (61) pour une stéréochimie 14β ;
- d'autre part avec celles données par MAMLOK (41) pour le méthyle 18 des androstane- $14\beta(H)$ ène-8(9) one-17, 95.

90CH₃ 18 (ppm)

mesuré	0,98
calculé	0,95

95a

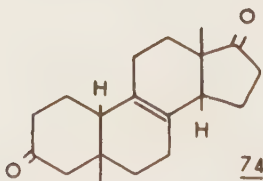
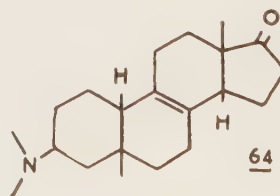
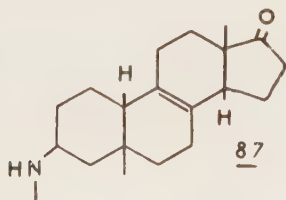
5α(H) mesuré 0,97

95b

5β(H) mesuré 0,97

Il est cependant difficile de considérer ces données comme des preuves irréfutables de la stéréochimie β en 14.

La démonstration a été apportée en préparant, à partir du produit transposé Δ_{8-9} , 87, la dicétone, 74, qui s'est révélée être identique à celle préparée à partir de la diméthyl-amino-3β méthyl-5β Nor-19 androstane-10β(H), 14β(H) ène-8(9) one-17, 64 et dont la structure avait été établie sans ambiguïté.



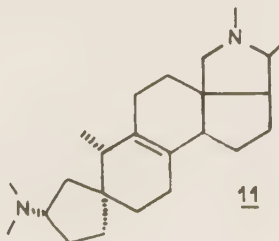
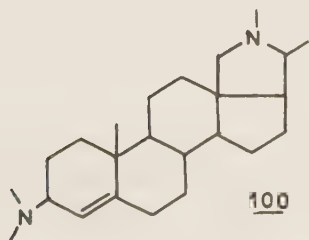
Chapitre IV

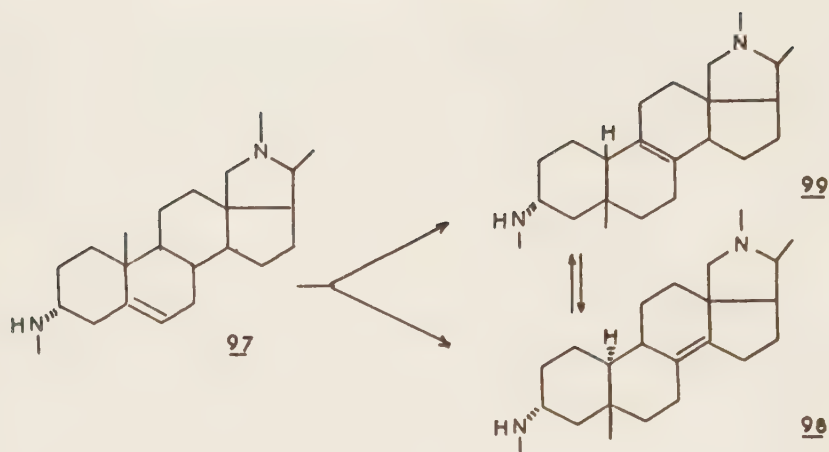
TRANSPOSITION EN MILIEU ACIDE ACETIQUE/ ACIDE SULFURIQUE DES AMINO-3 Δ_5 -STEROIDES

Toutes ces transpositions ont été effectuées en utilisant la technique opératoire décrite par SIDDIQUI pour préparer la néoconessine : à une solution de 1 gramme d'amino-3 Δ_5 -stéroïde, dans 2cm³ d'acide acétique, placée à 0°, sont ajoutés peu à peu 5cm³ d'acide sulfurique concentré.

A – ETUDE DE LA TRANSPOSITION EN MILIEU ACIDE ACETIQUE/ACIDE SULFURIQUE DE LA CONESSINE

DEVISSAGUET (16) avait envisagé, dans le mécanisme de formation de la néoconessine, 11, l'existence d'un intermédiaire éventuel : le diméthylamino-3 β conanène-4, 100.





97 donne naissance à un mélange constitué de deux isomères :

- . le méthyl-5 β Nor-19 conanène-8(14), 98 ;
- . le méthyl-5 β Nor-19 conane-10 β (H) ène-8(9), 99.

98 et 99, remis séparément en réaction, conduisent au même mélange que précédemment.

L'étude de cette réaction est actuellement poursuivie dans notre laboratoire.

==:==:==:==:==:==:

Chapitre IV

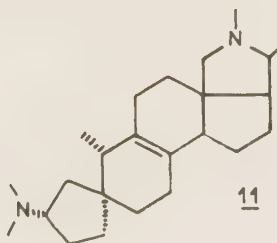
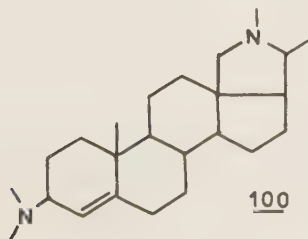
TRANSPOSITION EN MILIEU ACIDE ACETIQUE/ ACIDE SULFURIQUE DES AMINO-3 Δ_5 -STEROIDES

Toutes ces transpositions ont été effectuées en utilisant la technique opératoire décrite par SIDDIQUI pour préparer la néoconessine : à une solution de 1 gramme d'amino-3 Δ_5 -stéroïde, dans 2cm³ d'acide acétique, placée à 0°, sont ajoutés peu à peu 5cm³ d'acide sulfurique concentré.

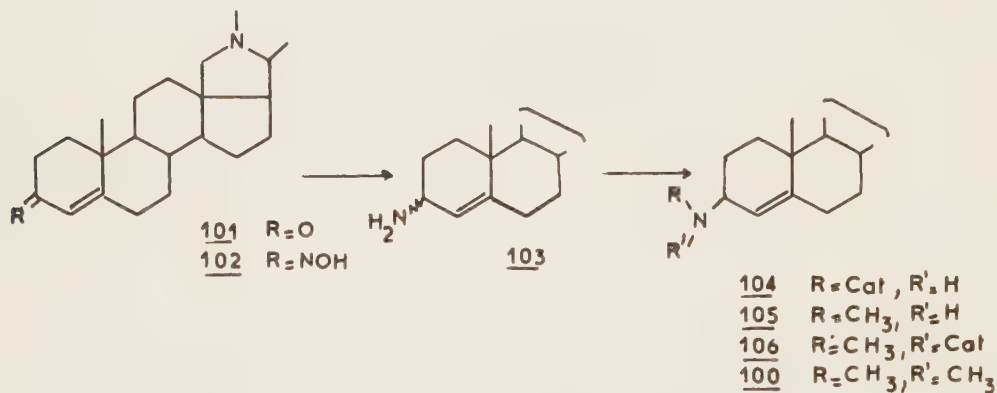
A — ETUDE DE LA TRANSPOSITION EN MILIEU ACIDE ACETIQUE/ACIDE

SULFURIQUE DE LA CONESSINE

DEVISSAGUET (16) avait envisagé, dans le mécanisme de formation de la néoconessine, 11, l'existence d'un intermédiaire éventuel : le diméthylamino-3 β conanène-4, 100.



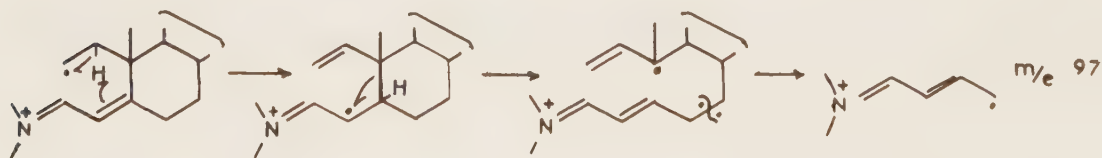
En diminuant le temps de réaction, il a été possible de caractériser 100 dans le milieu. Le dérivé isolé dans les eaux-mères de cristallisation de la néoconessine est, en effet, identique au diméthylamino-3 β conanène-4, préparé à partir de la conénone, 101.



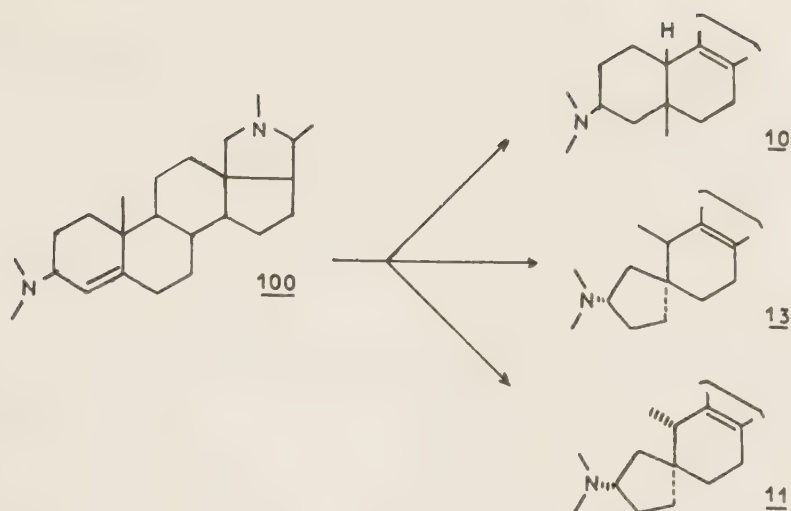
La réduction de l'oxime, 102, conduit au mélange des deux amines primaires. L'amine 3 β est séparée à l'état de dérivé N-carboéthoxylé, 104, qui conduit, par réduction à l'aide de l'alumino-hydrure de lithium, à l'amine secondaire correspondante 105. Le diméthylamino-3 β conanène-4 est obtenu, après cathylation de 105 et réduction à nouveau par l'alumino-hydrure de lithium.

Dans le spectre de R. M. N. de 100, le proton en 4 apparaît sous la forme d'un multiplet à allure de singulet et le singulet du méthyle 19 est légèrement déplacé vers les champs faibles.

Le spectrogramme de masse est caractérisé par les pics m/e 81 et m/e 97. Cette dernière fragmentation pouvant être écrite comme suit :



Le diméthylamino-3 β conanène-4, placé en milieu acide acétique/acide sulfurique, donne naissance à la néoconessine, 11, à la novoconessine, 13, et à l'isoconessine, 10, et peut donc être considéré comme un intermédiaire dans la formation des dérivés abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5).



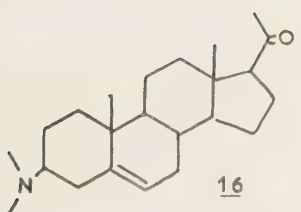
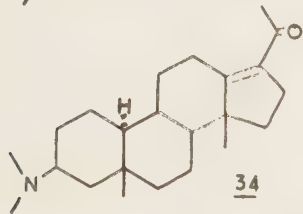
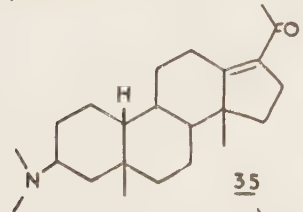
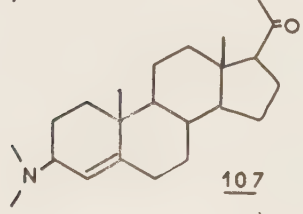
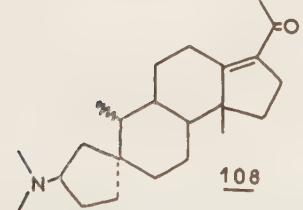
B — AMINO-3 β Δ_5 -STEROIDES

1 - Diméthylamino-3 β prégnène-5 one-20 : METHYLHOLAPHYLLINE -

Du milieu réactionnel, issu de l'action du mélange acide acétique/acide sulfurique sur la méthylholaphylline, il a été isolé cinq produits dont :

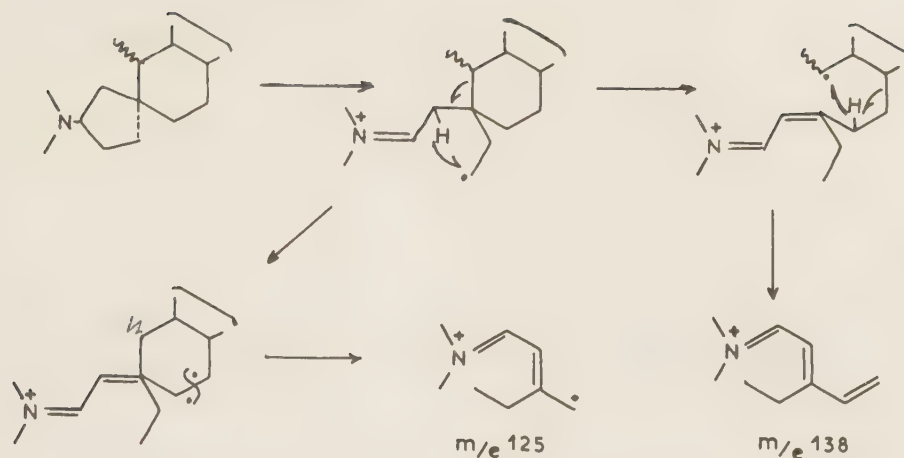
- trois dérivés connus :
 - la méthylholaphylline, 16
 - l'isométhylholaphylline-A, 34
 - l'isométhylholaphylline-B, 35
- deux dérivés nouveaux :
 - la diméthylamino-3 β prégnène-4 one-20, 107, qui présente des données de R. M. N. et de masse analogues à celles du diméthylamino-3 β conanène-4 ;
 - un cinquième produit qui a pu être obtenu pur, 108, mais non cristallisé.

Pourcentage de produits isolés

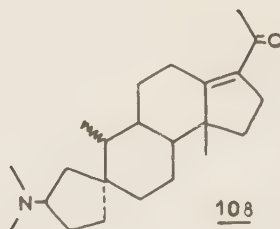
	5%.
	5 - 10%.
	35 - 40%.
	< 10%.
	25 - 30%.

Le spectre I. R. de 108 indique la présence d'une cétone conjuguée.

Le spectrogramme de masse montre qu'il s'agit d'un isomère de la méthylholaphylline. A côté du pic moléculaire se trouvent les pics à m/e 84 et 71, coupures habituelles des diméthylamino-3 stéroïdes (62) et m/e 138 et 125 dont l'interprétation suivante peut être donnée :



La structure 108 peut être proposée :



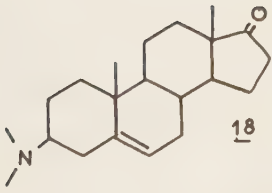
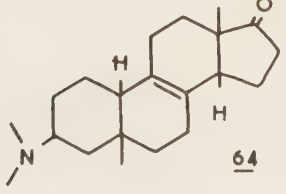
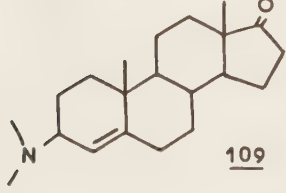
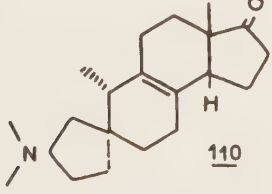
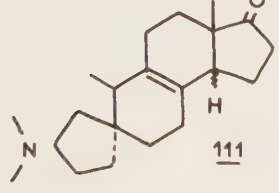
Cette structure abeo-1 (10 → 5) est confirmée par le spectre de R. M. N. où le méthyle 19 apparaît sous forme d'un doublet ($\delta = 0,96\text{ppm}$, $J = 5$). De plus, l'absence de proton oléfinique et le singulet du méthyle 21 déplacé à $\delta = 2,22\text{ppm}$ confirment la présence d'une double liaison en 13-14.

2) - Diméthylamino-3 β androstène-5 one-17 -

Des résultats similaires aux précédents ont été obtenus en traitant la diméthylamino-3 β androstane-14 α (H) ène-5 one-17, 18, par le mélange acide acétique/acide sulfurique pendant 4 h. et 8 h.

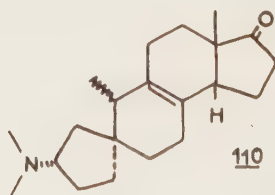
Les techniques de chromatographie sur silice, en phase gazeuse et de cristallisations fractionnées ont permis d'isoler les dérivés suivants :

- le produit de départ, 18
- le dérivé transposé obtenu par l'action de l'acide sulfurique, 64

- Temps de réaction -		
	4 heures	8 heures
	20-25 %.	< 5 %.
	< 5 %.	30-40 %.
	30-40 %.	~ 20 %.
	15-20 %.	15-20 %.
	~ 10 %.	~ 10 %.

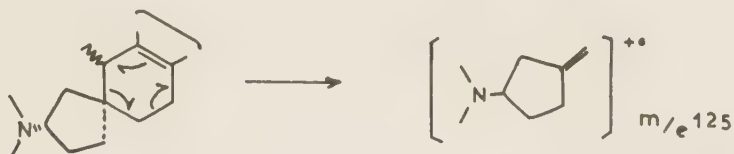
- la diméthylamino-3 β androstène-4 one-17, 109, dont les données de masse et de R. M. N. sont analogues à celles du diméthylamino-3 β conanène-4 ;

- un dérivé auquel peut être attribuée la structure 110 :



Le méthyle 19 se présente en R. M. N. sous forme d'un doublet.

Le spectre de masse renferme le pic m/e 125, analogue à celui décrit dans le cas de la néoconessine (16, 18) :



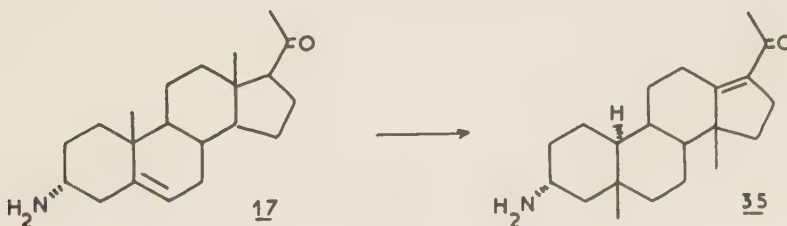
Le dichroïsme circulaire ($\lambda = 297 \text{ nm}$, $\Delta\epsilon = 1,00$) et le déplacement chimique du méthyle 18 ($\delta = 1 \text{ ppm}$) sont en faveur d'une stéréochimie 14 β , quoique celle-ci ne soit pas démontrée.

- le cinquième dérivé, 111, n'a pu être obtenu à l'état pur. Cependant, les données spectrales observées (masse, R. M. N.) sur des fractions de chromatographie où il est majoritaire, permettent d'envisager pour 111, une structure abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5).

C - AMINO-3 α STEROIDES

Amino-3 α prégnène-5 one-20 : HOLAMINE

L'holamine, 17, traitée par le mélange acide acétique/acide sulfurique pendant une heure, au lieu de quatre heures, donne naissance à 95% d'isoholamine, 35.



Dans les eaux-mères de cristallisation, aucun autre dérivé et, en particulier, aucun dérivé de type abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) n'a pu être isolé.

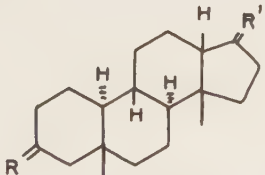
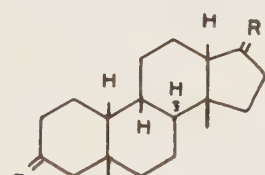
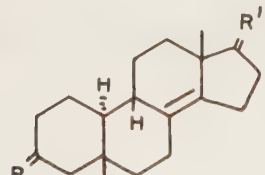
x
x x

L'action du mélange acide acétique/acide sulfurique sur les amino-3 Δ_5 -stéroïdes conduit à la formation de dérivés abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) lorsque l'amine en 3 est β . A côté des dérivés abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) se trouvent toujours, dans le milieu réactionnel :

- . l' amino-3 β Δ_4 -stéroïde correspondant ;
- . le ou les produits transposés obtenus par action de l'acide sulfurique seul sur l' amino-3 β stéroïde de départ.

DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES METHYLES 18 ET 19 DE

DIFFERENTS DERIVES DECRITS PRECEDEMMENT

	N°	R	R'	CH ₃ 18	CH ₃ 19
		<u>Bis Nor-18, 19 diméthyl-5β, 14β androstane-10α, 13β(H)</u>			
	<u>38</u>	N $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ -C ₂ H ₅ COO, H β	O	1, 14	0, 90
	<u>43</u>	NHMe, H β	O	1, 14	0, 85
	<u>41</u>	O	O	1, 16	0, 80
		<u>Bis Nor-18, 19 diméthyl-5β, 14β androstane-10β, 13β(H)</u>			
	<u>31</u>	NMe ₂ , H β	O	1, 15	1, 00
	<u>33</u>	O	OH, H ξ	1, 07 1, 09	1, 10
	<u>34</u>	O	O	1, 17	1, 10
		<u>Nor-19 méthyl-5β androstane-10α(H) ène-8(14)</u>			
	<u>88</u>	NMe, H β	O	0, 94	0, 80
	<u>84</u>	N $\begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ -Ac, H β	O	0, 95	0, 89
	<u>86</u>	N $\begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \diagup \end{smallmatrix}$ -Ac, H β	-O-(CH ₂) ₂ -O	0, 79	0, 87
	<u>91</u>	NMe, H β	H ₂	0, 87	0, 77
	<u>92</u>	O	H ₂	0, 90	0, 74
	<u>93</u>	-O-(CH ₂) ₂ -O	H ₂	0, 88	0, 88

N°	R	R'	CH ₃ , 18	CH ₃ , 19
Nor-19 méthyl-5β androstane-10β(H), 14β(H) ène-8(9)				
<u>87</u>	NHMe, Hβ	O	1,05	1,01
<u>83</u>	N $\begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Ac} \end{smallmatrix}$, Hβ	O	1,06	1,09
<u>85</u>	N $\begin{smallmatrix} \text{Me} \\ \text{Ac} \end{smallmatrix}$, Hβ	-O-(CH ₂) ₂ -O-	0,87	1,08
<u>89</u>	NHMe, Hβ	H ₂	0,94	0,97
<u>90</u>	O	H ₂	0,98	0,96
<u>64</u>	NHMe, Hα	O	0,98	0,89
<u>65</u>	N $\begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$, Hα	O	0,97	0,92
<u>66</u>	N $\begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$, Hα	-O-(CH ₂) ₂ -O	0,85	0,92
<u>69</u>	N $\begin{smallmatrix} \text{CN} \\ \text{Me} \end{smallmatrix}$, Hα	-OH, Hξ	0,88	0,92
<u>70</u>	NHMe	-OH, Hξ	0,86	0,93
<u>71</u>	O	-OH, Hξ	0,97	0,97
<u>74</u>	O	O	1,02	1,01

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres sont effectués dans le deutériocloroforme, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne.

==:==:==:==:==

Chapitre V

INTERPRETATION DES RESULTATS

A - RESUME DES RESULTATS ACQUIS

1°) - en milieu sulfurique -

	Produits transposés	
	double liaison	stéréochimie
Diméthylamino-3 β conanène-5 (16)	8, 9	10 β , 14 β
Diméthylamino-3 β androstène-5 *	8, 9 ou 8, 14	non isolé
Diméthylamino-3 β androstène-5 one-17 ^{14αH *} 14 β H	8, 9	10 β , 14 β
Diméthylamino-3 β cholestène-5 *	8, 9 ou 8, 14 13, 17	non isolés
Diméthylamino-3 β prégnène-5 one-20 *	13, 17 13, 17	10 β (94%) 10 α (6%)
Amino-3 α prégnène-5 one-20 *	13, 17	10 α
Méthylamino-3 α androstène-5 one-17 *	8, 9 8, 14	10 β , 14 β (55%) 10 α (45%)
Méthylamino-3 α conanène-5 *	8, 9 8, 14	10 β , 14 β 10 α

2°) - en milieu acide acétique/acide sulfurique -

Diméthylamino-3 β conanène-5 (16)	- <u>abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) 10α - $\Delta_{8,9}$</u> - <u>abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) 10β - $\Delta_{8,9}$</u> $\Delta_{8,9}$ - 10 β $\Delta_{4,5}$
Diméthylamino-3 β prégnène-5 one-20 *	- <u>abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) $\Delta_{13,17}$</u> $\Delta_{13,17}$ 10 α $\Delta_{13,17}$ 10 β $\Delta_{4,5}$
Diméthylamino-3 β androstène-5 one-17 *	- <u>abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) $\Delta_{8,9}$ 14β, 10α</u> - <u>abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) $\Delta_{8,9}$ 14β, 10β</u> $\Delta_{8,9}$ 10 β , 14 β $\Delta_{4,5}$
Amino-3 α prégnène-5 one-20 *	$\Delta_{13,17}$ 10 α
* présent travail	

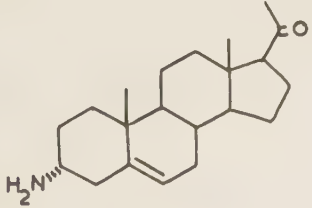
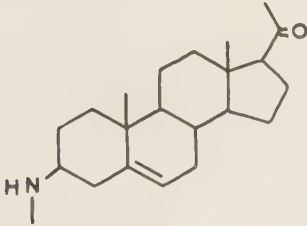
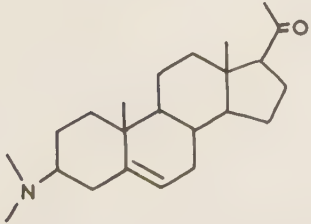
Ces faits expérimentaux démontrent que :

1 - La stéréochimie de l'amine en 3, lorsque aucun facteur ne perturbe le cours de la réaction, est responsable de la stéréochimie en 10 des produits obtenus. Le tableau ci-contre résume les résultats observés en série prégnène-5 one-20.

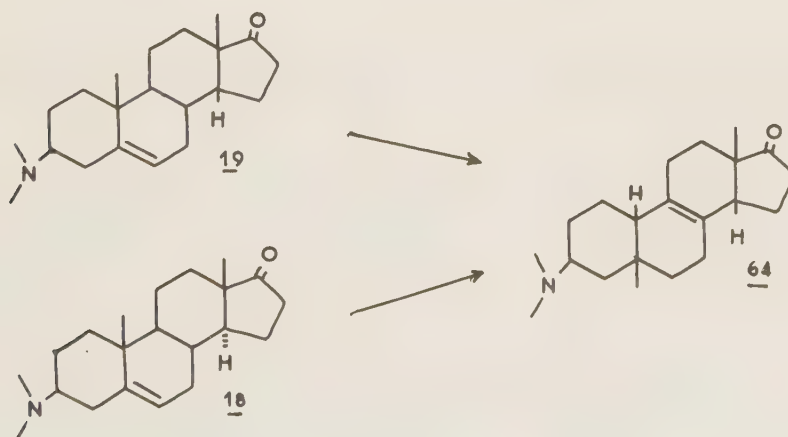
Le fait d'obtenir, à partir de l'amine-3 α androstène-5 one-17, deux dérivés de transposition, l'un de stéréochimie 10 α et l'autre 10 β , est en apparente contradiction avec les résultats observés dans la série prégnène-5 one-20. Une interprétation de ce résultat sera donnée ultérieurement.

2 - Une fonction cétone modifie le déroulement de la réaction :

- soit en favorisant la formation d'un dérivé qui possède une double liaison conjuguée et tétrasubstituée (amino-3 prégnène-5 one-20) ;
- soit en empêchant la migration selon WAGNER-MEERWEIN d'un groupe-ment méthyle placé en α (amino-3 androstène-5 one-17).

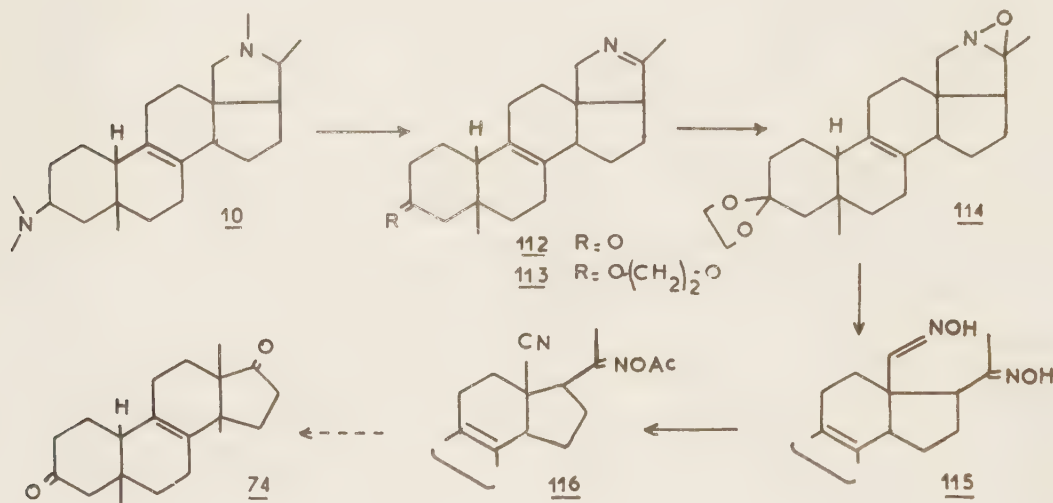
	Stéréochimie du produit transposé	
	10 α	10 β
	100%	
	6%	94%
	4%	96%

3 - Le carbone 14, dans le cas où les dérivés transposés $\Delta^8, 9$ se forment à partir des amino-3 $\Delta^5, 14\alpha(\text{H})$ stéroïdes, est concerné par la réaction : les deux diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, épimères en 14, 18 et 19, conduisent au même produit de stéréochimie 14 $\beta(\text{H})$, 64.



A ce propos, l'hypothèse formulée au début, selon laquelle l'isoconessine, 10, possède une stéréochimie 14β , se trouve de plus en plus vraisemblable.

Néanmoins, la corrélation chimique tentée entre l'imino-cétone, 112, et la dicétone, 74, obtenue par transposition du diméthylamino- 3β androstène-5 one-17, 18, selon le schéma suivant (66), n'a pu être menée à bien ; ceci du fait du comportement chimique particulier de l'isoconessine par rapport à un dérivé saturé du conane possédant une stéréochimie 14α .



Dans le spectre de R. M. N. * de l'imino-cétone, 112, les deux protons en 18 sont équivalents et forment chacun un système AMX_3 avec l'hydrogène en 17 et le méthyle en 20, les constantes de couplage entre A et M et A et X_3 étant égales. Un tel système est inconnu dans les imino-cétones saturées de stéréochimie 14α (67).

La démonstration de la stéréochimie en 14 de l'isoconessine est actuellement poursuivie dans notre laboratoire.

4 - La nature du réactif a une influence sur le déroulement de la transposition. La présence dans le milieu réactionnel d'une entité nucléophile (acide acétique, méthanol), induit la formation des dérivés abeo-1 ($10 \rightarrow 5$).

Cependant, la formation de tels dérivés n'est observée que lorsque les conditions structurales ne sont pas favorables au déroulement normal de la réaction (cas des amino- 3β Δ^5 -stéroïdes).

* - Nous remercions M. G. LUKACS pour l'exécution et l'interprétation de ce spectre.

B - ETUDE DU MECANISME

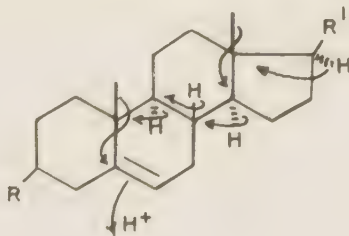
I - RAPPEL DES DONNEES DE LA LITTERATURE -

L'examen de la structure des divers produits formés au cours des réactions de transposition acido-catalysées des stéroïdes avait permis aux auteurs de dégager quatre faits principaux :

- a - La réaction est observée dans des stéroïdes "normaux", c'est-à-dire de type trans-anti-trans ;
- b - La réaction concerne exclusivement les carbones de jonction des cycles ;
- c - La réaction conduit, lorsqu'elle est totale, à la migration des méthyles 19 et 18, respectivement de 10β en 5β et de 13β en 14β , c'est-à-dire par une transposition de type WAGNER-MEERWEIN ;
- d - La réaction conduit à une inversion de la stéréochimie de tous les carbones de jonction mis en jeu.

A ce sujet, il y a lieu de préciser qu'à notre connaissance, si les exemples de transposition acido-catalysée sont très nombreux, il n'existe, en fait, qu'un seul cas, publié par LEVISALLES (24a), où la démonstration rigoureuse de la stéréochimie de tous les centres ait été effectuée par corrélation chimique.

Ces constatations avaient conduit à admettre que la réaction procédait par une suite de migrations 1,2 des atomes d'hydrogène et des groupements méthyles portés par les carbones angulaires selon le schéma :



Il fut proposé, par GOUTAREL et coll. (25b), de nommer cette transformation du squelette stéroïdique : transposition spinale (traduction du terme anglo-saxon "backbone rearrangement").

Deux points particuliers avaient, en outre retenu l'attention (23, 30) :

a - Les transpositions spinales ne sont pas toujours totales et peuvent conduire soit à un produit partiellement transposé, soit à un mélange d'isomères possédant une double liaison en diverses positions : 9, 10 ; 8, 9 ou 8, 14.

β - Dans un stéroïde normal (le cycle D étant cyclopentanique), la réaction se développe toujours du cycle A vers le cycle D.

C'est pourquoi BASCOUL et CRASTES DE PAULET (30) se sont interrogés sur l'origine "des effets directeurs des transpositions spinales". Leur hypothèse peut être résumée ainsi :

S'il existe, dans un système polycyclique carboné, une tension intracyclique éloignée d'une fonction dite déclenchante (époxyde, double liaison, alcool tertiaire), une transposition spinale peut se développer ; la tension intracyclique, par transmission conformationnelle en est l'élément directeur et le seul. "La réaction évolue dans l'état de transition vers un arrangement présentant la moindre tension".

Cette hypothèse est proposée comme une règle générale permettant de "prévoir" le déroulement d'une transposition spinale dans une molécule polycyclique donnée. La vérification de sa validité a été effectuée en étudiant la migration de doubles liaisons par action de l'acide chlorhydrique dans divers solvants anhydres.

Pour être rigoureuse, une telle démonstration suppose que :

- le ou les produits obtenus soient thermodynamiques ;
- leur obtention soit indépendante des conditions réactionnelles ;
- les substitutions du squelette ne jouent aucun rôle.

Ces divers points, à notre connaissance, n'ont pas été précisés, par ces auteurs.

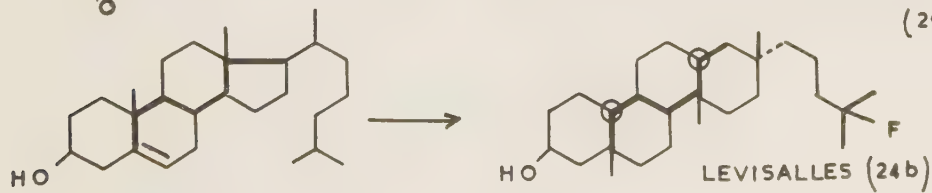
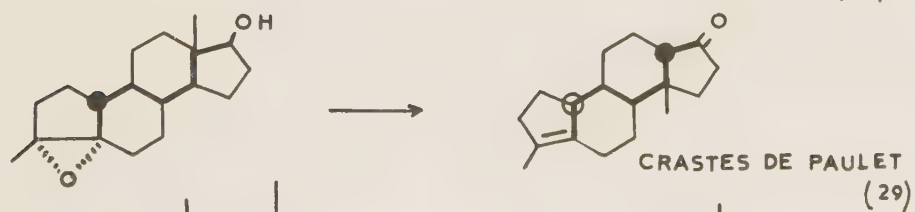
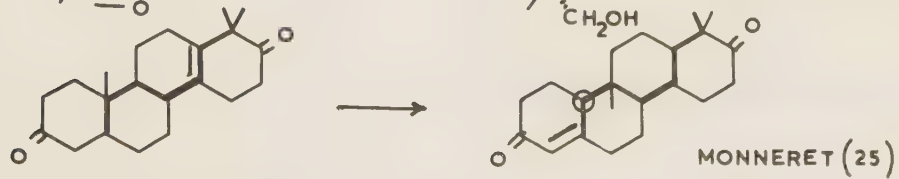
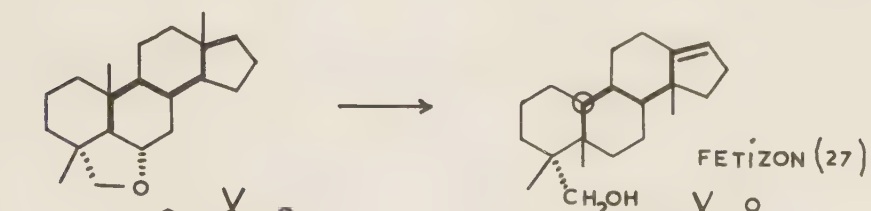
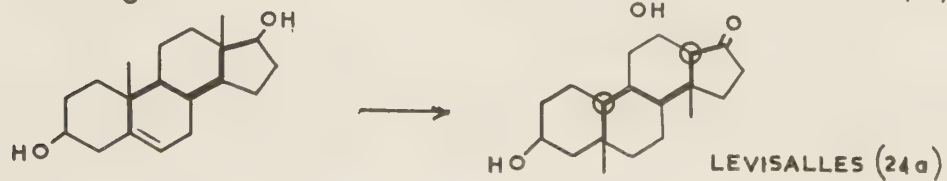
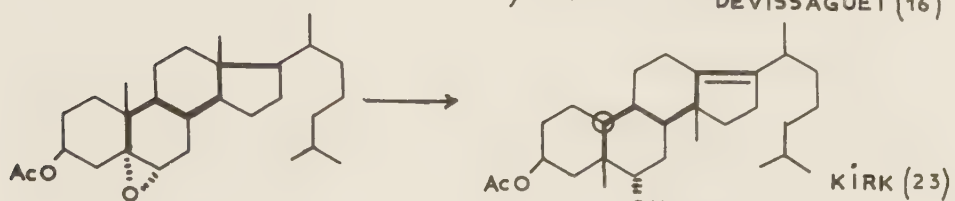
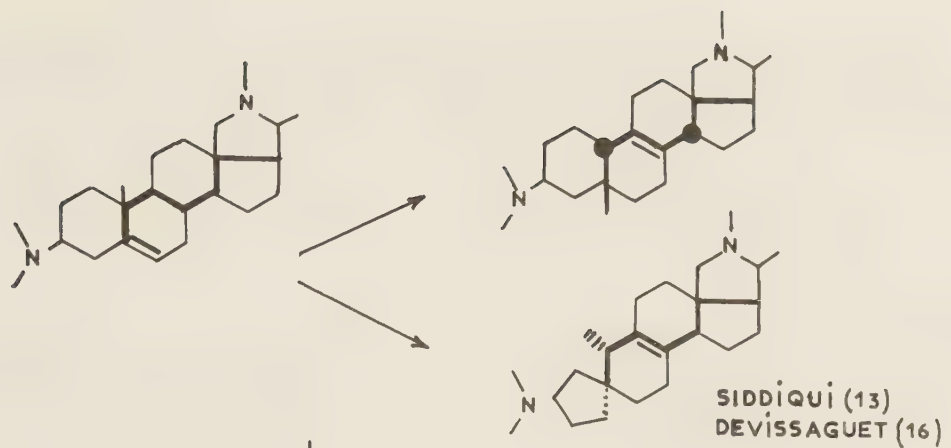
II - DEFINITIONS -

Aussi, afin d'éviter que dans la discussion qui va suivre, il y ait confusion entre la dénomination de la réaction chimique conduisant à des produits transformés possédant des caractéristiques structurales communes et le mécanisme supposé de cette transformation, nous a-t-il paru nécessaire de proposer ou de préciser quelques définitions.

Isomérisation spinale : Si l' "épine dorsale" stéroïdique est définie comme étant formée de l'enchaînement normal des carbones 5, 10, 9, 8, 14, 13, 17, le terme d'isomérisation spinale est proposé pour nommer toute transformation, catalysée par les acides, qui, tout en respectant cet enchaînement, modifie la position relative de tout ou partie des atomes d'hydrogène ou de carbone qui lui sont liés.

Cette définition peut être considérée comme générale. Elle s'applique, en effet, à tous les exemples actuellement décrits. Elle rend compte du déroulement de la réaction sans préjuger de son mécanisme.

Transposition spinale : Dans ces conditions, le terme de "transposition spinale" doit être réservé aux isomérisations spinales résultant de migrations intramoléculaires 1,2.



Une transposition spinale conduit donc, par définition, à une inversion de la stéréochimie des centres de l'épine dorsale stéroïdique mis en jeu et est la traduction réelle de l'expression anglo-saxonne "backbone rearrangement".

Lorsque la réaction ne concerne qu'une partie des carbones spinaux, elle est dite, limitée ou partielle : isomérisation spinale limitée, transposition spinale limitée.

Dès lors, si l'on compare les résultats obtenus au cours de l'isomérisation acido-catalysée des doubles liaisons des amino-3 Δ_5 -stéroïdes, aux données de la littérature, quatre faits essentiels apparaissent :

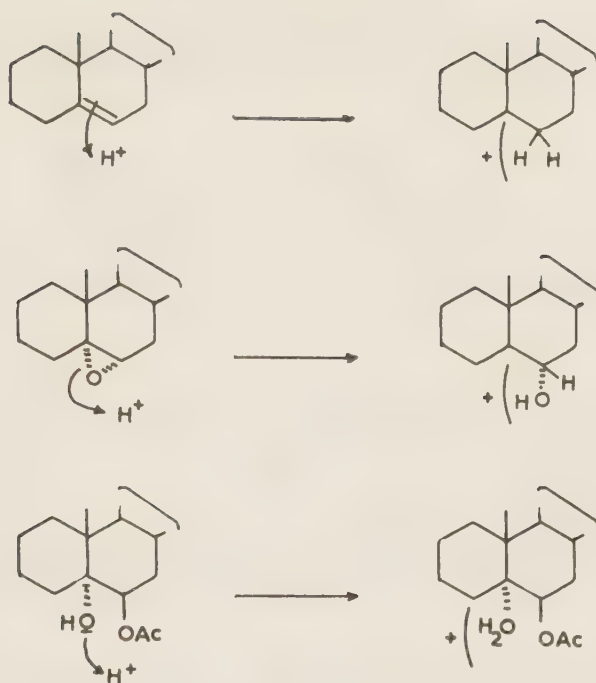
- 1 - Il s'agit indubitablement d'isomérisations spinales ;
- 2 - Un seul cas correspond rigoureusement à l'image classique : la transformation holamine $\rightarrow$ isoholamine, qui est une transposition spinale ;
- 3 - Dans tous les autres cas, la réaction ne peut procéder de migrations 1,2 puisqu'il y a rétention de configuration sur certains carbones spinaux ;
- 4 - Les migrations de doubles liaisons ne s'effectuent pas exclusivement du cycle A vers le cycle D : une migration "aller et retour" est possible (amino-androstène one-17, conessine, méthylamino-3 α conanène-5).

En conséquence, le mécanisme proposé pour les isomérisations spinales doit être remis en cause.

III - HYPOTHESES PERSONNELLES -

Il semble possible de proposer le modèle réactionnel suivant :

- La molécule stéroïdique possède un facteur déclenchant qui est une fonction susceptible de fixer un proton ou une entité positive.



• L'entité activée qui en résulte et dont la nature exacte importe peu, est déficiente en électrons, donc instable. Elle évolue spontanément pour permettre à la molécule de retrouver un état énergétique plus favorable. Cette évolution est l'élément moteur de l'isomérisation spinale.

- 1 - Elle conduit généralement au produit ou au mélange de produits thermodynamiquement les plus favorables.
- 2 - Elle obéit aux règles habituelles de migration ou d'élimination de l'hydrogène en α qui déterminent la formation du produit final.

Nous allons nous attacher à montrer le bien-fondé de cette double hypothèse :

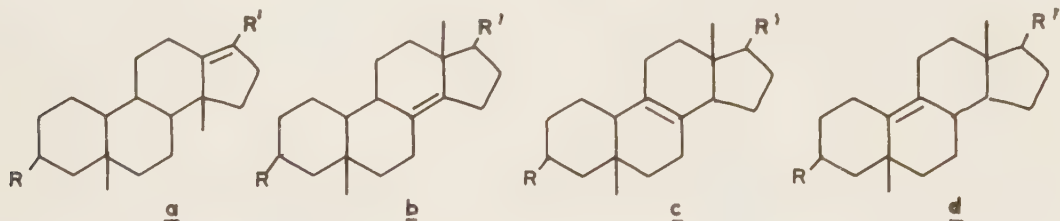
1 - LE TERME DE LA REACTION EST THERMODYNAMIQUE -

Pour déterminer la stabilité des divers isomères spinaux possibles, il y a lieu de distinguer deux types de facteurs :

- α - Stabilité du système polycyclique ;
- β - Influence des substitutions du squelette.

α - Stabilité du système polycyclique -

L'isomérisation spinale concerne uniquement les carbones de l'épine dorsale du stéroïde. Dans un stéroïde portant deux méthyles angulaires en 10 et en 13, la double liaison du produit transposé peut occuper quatre positions : 13, 17 ; 8, 14 ; 8, 9 ; 9, 10.



Le niveau énergétique le plus bas pour un système polycyclique tel qu'un stéroïde insaturé est constitué par la combinaison des cycles dans la conformation la plus basse en énergie, c'est-à-dire (55) :

- la forme chaise pour le cyclohexane ;
- la forme monoplanaire (ou demi-chaise) pour le cyclohexène ;
- la forme demi-chaise pour le cyclopentane.

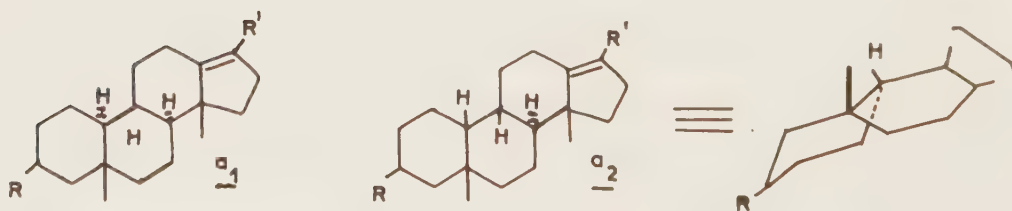
En s'aidant des modèles moléculaires et de l'analyse conformationnelle (55), recherchons successivement pour chacun des isomères spinaux possibles le ou les états conformationnels privilégiés.

$\Delta_{13,17}$

Lors de l'étude de l'isoholamine, il a été montré qu'il existe seulement, dans ce cas, deux états conformationnels dans lesquels les cycles A, B et C sont sous forme chaise :

a_1 qui correspond à la stéréochimie $10\alpha, 9\beta, 8\alpha, 13\beta$;

a_2 qui correspond à la stéréochimie $10\beta, 9\beta, 8\alpha, 13\beta$, l'hydrogène en 10 étant équatorial.*



* - Durant cette discussion et sauf mention particulière, l'hydrogène en 10 est noté équatorial ou axial par rapport au cycle B.

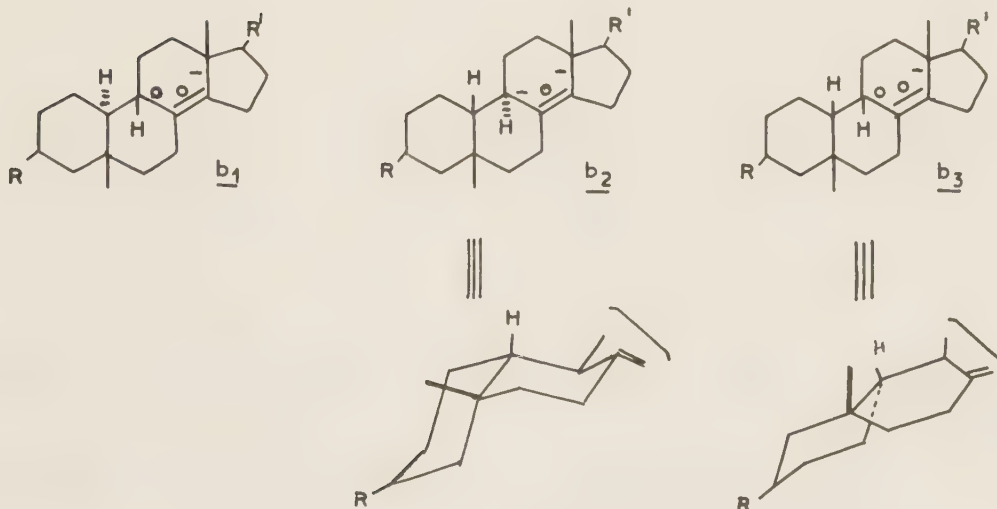
$\Delta_{8,14}$

Parmi les six possibilités offertes à la molécule, l'examen des modèles moléculaires permet de dégager trois états conformationnels, dans lesquels les cycles A et B sont sous forme chaise :

b_1 qui possède la stéréochimie $10\alpha, 9\beta$;

b_2 qui possède la stéréochimie $10\beta, 9\alpha$, l'hydrogène en 10 étant axial ;

b_3 qui possède la stéréochimie $10\beta, 9\beta$, l'hydrogène en 10 étant équatorial.



Une structure telle que b_2 est favorisée par rapport à b_1 et b_3 , car l'angle dièdre 14, 8, 9, 11 est négatif du fait de la stéréochimie α de l'hydrogène en 9 et le cycle C peut adopter sa conformation la plus stable : la forme monoplanaire. Dans b_1 et b_3 , le cycle C adopte vraisemblablement la conformation 1,2-diplanaire.

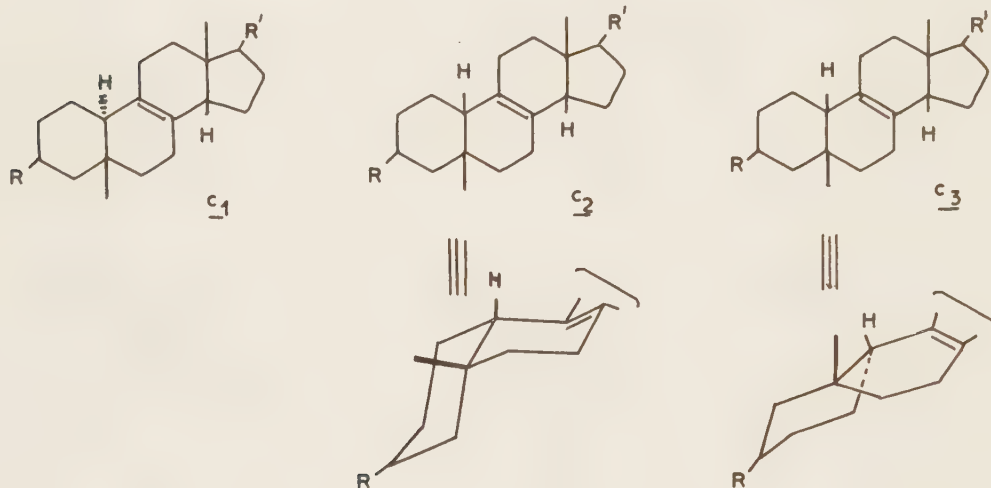
Cependant, l'examen des modèles moléculaires montre que b_2 et b_3 , du fait de la jonction cis des cycles A et B, sont le siège de trois interactions du type "butane gauche" (68).

De ce fait, la structure b_1 doit être considérée comme la plus stable. D'ailleurs, il est connu que les cis-décaldines sont toujours moins stables que les trans-décaldines (55c).

 $\Delta_{8,9}$

Dans le cas des stéroïdes insaturés en 8,9, il a été montré (55c) que la jonction cis des cycles C et D est favorisée par rapport à la jonction trans.

L'examen des modèles montre qu'il existe trois états conformationnels possédant une jonction C-D cis, dans lesquels le cycle A est sous forme chaise et le cycle B sous forme monoplanaire :



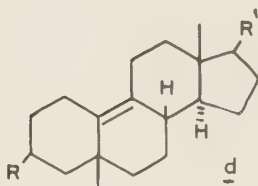
Dans les trois cas (c_1 , c_2 , c_3), le dièdre 9,10,5,6, subit une fermeture parce qu'il est situé en 1,3 de la double liaison. Lorsque la jonction des cycles A et B est :

- trans ($H\ 10\alpha$) (structure c_1), le dièdre 1, 10, 5, 4 subit, par définition, une ouverture, ce qui augmente l'interaction entre le méthyle 5β et les deux hydrogènes β axiaux portés par le cycle A ;
- cis ($H\ 10\beta$) (structure c_2) : - $H\ 10\beta$ axial, le dièdre 1, 10, 5, 4 subit une fermeture, ce qui, au contraire, diminue les interactions entre le méthyle 5β et les deux hydrogènes axiaux ;
- (structure c_3) : - $H\ 10\beta$ équatorial, le méthyle 5β est alors équatorial par rapport au cycle A et les interactions entre le méthyle 5β et les hydrogènes 1β et 3β sont remplacées par une seule interaction entre le méthyle 5β et l'hydrogène 7β .

En conséquence, dans le cas des isomères spinaux $\Delta_{8,9}$, deux états conformationnels qui possèdent la stéréochimie $10\beta H$ sont privilégiés ; la conformation c_3 ($H\ 10\beta$ équatorial) pouvant être considérée comme légèrement plus stable que la conformation c_2 ($H\ 10\beta$ axial).

$\Delta_{9,10}$

Dans ce cas, une seule possibilité est à étudier : d qui possède la stéréochimie $8\beta, 14\alpha$:



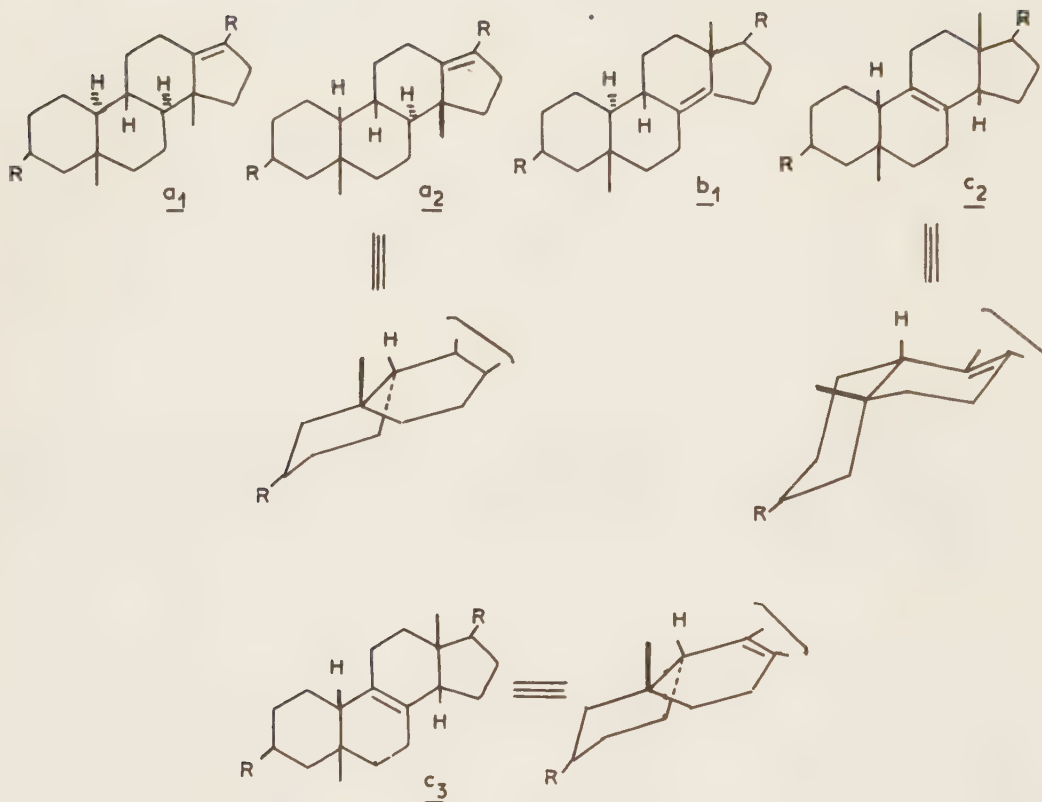
Il a été montré (69) que le cycle B se trouvait sous forme monoplanare, le méthyle 5β étant pseudo-axial. La double liaison 9-10 provoque la fermeture des angles dièdres 14, 8, 9, 11 et 1, 10, 5, 4 de 16° (55). Le système polycyclique d se trouve donc énergétiquement défavorisé par rapport aux autres isomères spinaux étudiés.

A la suite de cette étude qualitative approchée, il apparaît que les cinq systèmes polycycliques :

a_1	$\Delta_{13,17}$	$10\alpha, 9\beta, 8\alpha, 13\beta$
a_2	$\Delta_{13,17}$	10β (H équatorial), $9\beta, 8\alpha, 13\beta$
b_1	$\Delta_{8,14}$	$10\alpha, 9\beta$
c_2	$\Delta_{8,9}$	10β (H axial)
c_3	$\Delta_{8,9}$	10β (H équatorial)

présentent une stabilité satisfaisante dans l'absolu. Aucune différence majeure ne permet d'envisager que l'un de ces états conformationnels est favorisé ou défavorisé par rapport aux autres.

Or, les isomérisations effectuées dans l'acide sulfurique au cours de ce travail ne conduisent pas, en général, à des mélanges. Il semble donc que résoudre les facteurs conditionnant le développement des réactions d'isomérisation au seul problème de tension des systèmes polycycliques est insuffisant. Il est nécessaire de faire intervenir d'autres éléments pour rendre compte des résultats de la réaction, et en particulier l'influence des substituants portés par le squelette.



β - Influence des substituants du squelette -

Si l'on admet que la transposition spinale totale correspond à ce qui pourrait être appelé le déroulement "normal" de l'isomérisation, les substituants peuvent être classés en deux groupes selon qu'ils apparaissent favorables ou défavorables à une telle réaction.

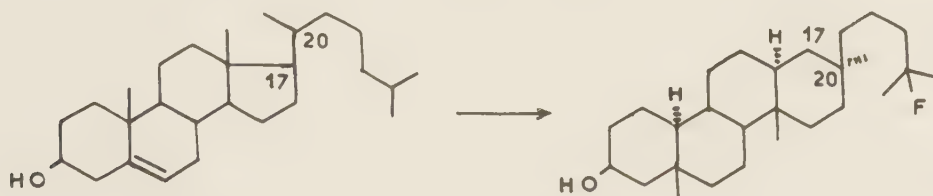
a - Substituants favorables :

- présence d'une chaîne en 17 :

- dans la majorité des cas, la transposition des dérivés du cholestérol conduit préférentiellement à l'isomère $\Delta_{13,17}$ (23) :
- il n'en est pas de même dans la série de l'androstane où il se forme selon les cas : soit un dérivé $\Delta_{13,17}$ (diméthyl-4,4 androstane) (27, 79) soit un dérivé $\Delta_{8,14}$ (androstène) (30).

Ces résultats sont difficiles à interpréter. Cependant, on peut remarquer que, dans les produits issus d'isomérisations spinales, la présence d'une double liaison non tétrasubstituée est rare ; ce qui pourrait être attribué au fait que l'hydrogène porté par un carbone tertiaire participe préférentiellement à la réaction.

C'est ainsi que, lors de la transposition du cholestérol dans l'acide fluorhydrique, il a été montré que le carbone 20, qui est tertiaire, est concerné par la réaction et non les autres carbones de la chaîne latérale (24b).



- présence d'une fonction cétone en 20 : la présence d'une cétone en 20 ne peut que renforcer le rôle du subsistant en 17, puisqu'elle rend l'hydrogène en 17 particulièrement mobile. Le produit final de la réaction possède, en outre, une fonction cétone conjuguée qui stabilise la double liaison.

Cette interprétation rend compte des résultats expérimentaux de l'isomérisation spinale des amino-3 prégnène-5 one-20.

- présence d'une fonction alcool en 17 : La présence d'une fonction alcool en 17 favorise le déroulement de la transposition qui conduit directement à un dérivé céto-17 sans passer par l'intermédiaire de l'énol correspondant, comme il a été montré dans le cas de l'androstène-5 diol-3 β , 17 β (24a).

b - Substitutions défavorables -

- groupements stériquement encombrants en 3 β : Il a été montré que la présence d'une amine en 3 β dans toutes les amines stéroïdiques étudiées induit une stéréochimie 10 β pour le dérivé transposé. Ceci peut être attribué à une forte interaction (16) entre l'amine 3 β et le méthyle 5 β , métadiaxiaux par rapport au cycle A, lorsque l'hydrogène en 10 est α ou β axial.

La présence d'une amine en 3 β défavorise donc les états conformationnels a_1 , b_1 et c_2 .

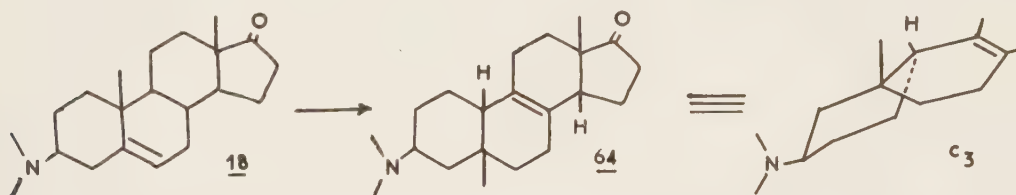
Cette interprétation semble logique, mais une démonstration rigoureuse du fait qu'il s'agit exclusivement d'un effet stérique n'a pas été effectuée. Il suffirait pour cela d'étudier l'isomérisation de Δ^5 -stéroïdes, substitués en 3 par des groupements non chargés tels que $(CH_3)_3-CH-$.

- cétones en 17 ; présence d'un cycle E : Dans ce cas, le méthyle 18 est soit absent, soit soumis à un important effet inductif dû à la présence en 17 d'une cétone protonée et ne peut migrer de 13 en 14. Seuls les dérivés possédant une double liaison en 8, 9 (conformation c_2 et c_3) ou en 8, 14 (conformation b_1) peuvent se former.

Les résultats expérimentaux des isomérisations spinales de la conessine et des androstène-5 one-17 peuvent s'interpréter ainsi.

Il est possible d'illustrer ce qui précède en examinant le cas de la diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, 18.

La présence d'une fonction cétone en 17 interdit, parmi les cinq états conformationnels privilégiés retenus, les isomères spinaux $\Delta_{13,17}$: a_1 et a_2 .



La double liaison du dérivé transposé ne peut être qu'en 8,9 ou 8,14. La présence d'une amine en 3 β interdit les structures dans lesquelles l'hydrogène en 10 est α , b_1 , ou β axial, c_2 . Un seul isomère spinal reste donc possible : c_3 ($\Delta_{8,9}$, 10 β (H) équatorial, 14 β). Ce qui est confirmé par l'expérience.

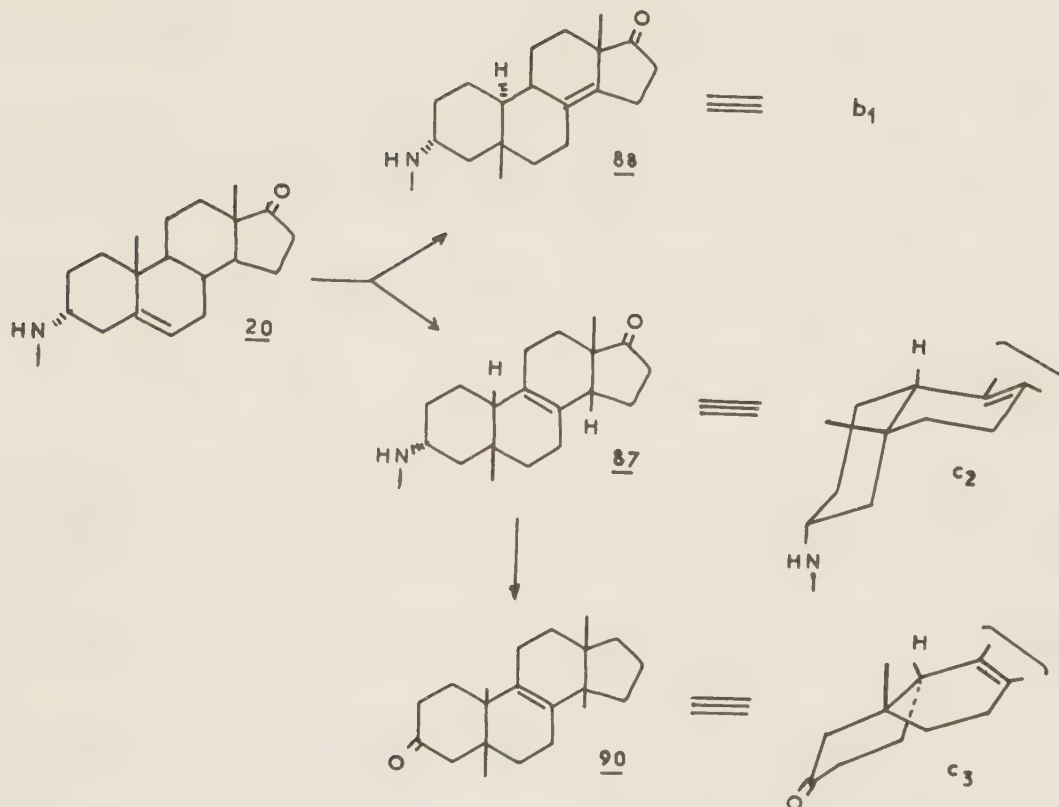
Le seul cas où le même raisonnement ne semble pas s'appliquer d'emblée est celui de la méthylamino-3 α androstène-5 one-17, 20. L'analyse conformationnelle laisse prévoir que 20 peut donner deux types d'isomères spinaux : $\Delta_{8,14}$, 10 α (b_1) et $\Delta_{8,9}$, 10 β , 14 β , (c_3).

Or, il a été montré que la stéréochimie de l'amine en 3 induit la stéréochimie en 10. Si l'on tient compte exclusivement du rôle des groupements, 20 doit conduire à un isomère spinal $\Delta_{8,9}$, 10 α , 14 β , isomère qui ne correspond pas à une conformation privilégiée.

L'application des principes précédents conduit donc à une incohérence apparente. Si l'on se reporte aux résultats expérimentaux, deux dérivés ont été obtenus :

- l'un possédant une double liaison en 8,14 avec une stéréochimie 10 α , 9 β , 88 ;
- l'autre une double liaison en 8,9 avec une stéréochimie 14 β , 10 β (H équatorial), 87, la stéréochimie en 10 étant déterminée grâce au dichroïsme circulaire de la cétone en 3 correspondante, 90.

Il semble donc, au premier abord, que la stabilité du système polycyclique l'ait emporté et que l'hypothèse selon laquelle la stéréochimie de l'amine en 3 est responsable de la stéréochimie en 10 du produit transposé ne soit pas applicable dans ce cas.



Ce fait surprenant rapproché :

- d'une part de la démonstration que la transposition de l' amino-3 α androstène-5 one-17 est le seul cas où un mélange de deux produits en équilibre ait été obtenu ;

- d'autre part, du fait que l' amino-3 β androstène-5 one-17 donne un seul dérivé stable de même structure et même stéréochimie apparente A/B cis à l'exclusion de la fonction amine ;

nous a conduits à nous interroger sur la conformation du produit de transposition de stéréochimie 10 β (H), 87.

Rappelons que, dans le cas d'un isomère spinal $\Delta_{8,9}$, deux conformations sont privilégiées : c_3 (dans lequel l'hydrogène en 10 est β équatorial) et c_2 (l'hydrogène en 10 β axial), la stabilité de c_2 étant reconnue légèrement inférieure à celle de c_3 .



Si l'on examine la conformation c_3 , on peut penser qu'il existe une interaction importante entre l'amine 3α axiale et l'hydrogène 6α . Aussi est-il possible que la présence d'une amine en 3α soit suffisante pour défavoriser la conformation c_3 au profit de la conformation c_2 dans laquelle l'amine 3α est équatoriale par rapport au cycle A.

L'examen des spectres de R. M. N. du chlorhydrate de 87 confirme cette hypothèse : l'hydrogène en 3β apparaît sous forme d'un multiplet résultant de couplages axial-axial et axial-équatorial ; il est donc axial et l'amine 3α , en conséquence, est équatoriale.

Si l'on considère que le chlorhydrate possède la même conformation que l'amine, celle-ci se trouve sous la conformation c_2 du type coprostane. De toute manière, la réaction d'isomérisation spinale est effectuée dans l'acide sulfurique, donc sur un sulfate d'amine.

Il reste à montrer que la fonction amine est effectivement responsable de cette conformation.

Dans ce but, le dérivé transposé $\Delta_{8,9}$, 87, après réduction selon WOLFF-KISHNER de la cétone en 17, a été désaminé selon la méthode de RUSCHIG. La cétone obtenue, 90, possède un dichroïsme circulaire positif alors qu'on était en droit d'attendre un dichroïsme circulaire négatif.



La cétone, 90, se trouve donc dans la conformation c_3 (H 10β équatorial) ; ce qui veut dire qu'au cours de la réaction de désamination, il y a eu passage d'une conformation 90 à l'autre.

La structure des cycles A, B, C de cette cétone est identique à celle de l'isoconénone. Il avait été vérifié (16), dans ce cas, que la mesure de l'absorption dichroïque circulaire, effectuée à basse température, n'en modifiait pas le sens et augmentait sa valeur absolue.

Ce fait, qui de prime abord peut paraître surprenant, est logique puisqu'il a été montré que le système polycyclique c_3 , insaturé en 8, 9, est plus stable que le système c_2 . La présence d'une cétone en 3 ne modifie pas cette analyse.

Par ailleurs, il est connu que les cis décalones peuvent prendre les deux conformations correspondantes à c_2 et c_3 (70-74). Le problème de savoir laquelle est en fait la plus stable n'a pas été définitivement réglé (75).

Enfin, l'inversion du cycle A n'est autre que le passage d'une cyclohexanone chaise à l'autre forme chaise antipode. La barrière d'une telle inversion est faible (7,7 Kcal/mole) (76) et dans notre cas, elle entraîne, grâce à la présence d'une double liaison 8, 9 (72), le passage facile du cycle B de la forme monoplanare (méthyle 5β équatorial) à la forme monoplanare (méthyle 5β axial).

Il est établi que lors de l'isomérisation spinale de l' amino-3 α androstène-5 one-17, la fonction amine 3 α induit, comme prévu, la stéréochimie en 10 α dans l'un des deux produits de la réaction et qu'elle est directement responsable de la conformation de l'autre.

Ce fait montre, à l'évidence, qu'il est impossible d'envisager le déroulement d'une isomérisation spinale sans tenir compte de la nature, de la position et de la stéréochimie des groupements portés par la molécule et qu'il est logique d'affirmer que l'isomérisation spinale catalysée par l'acide sulfurique est thermodynamiquement contrôlée.

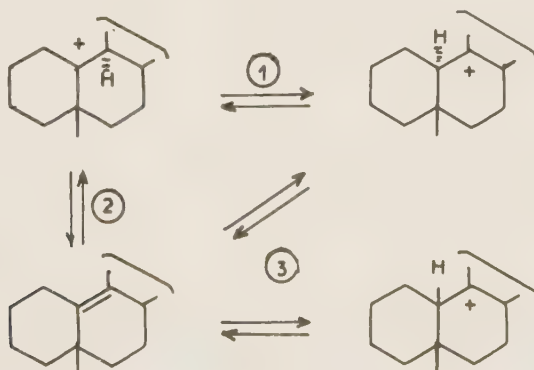
Cette discussion permet de confirmer le schéma général déjà proposé par DEVISSAGUET (16).

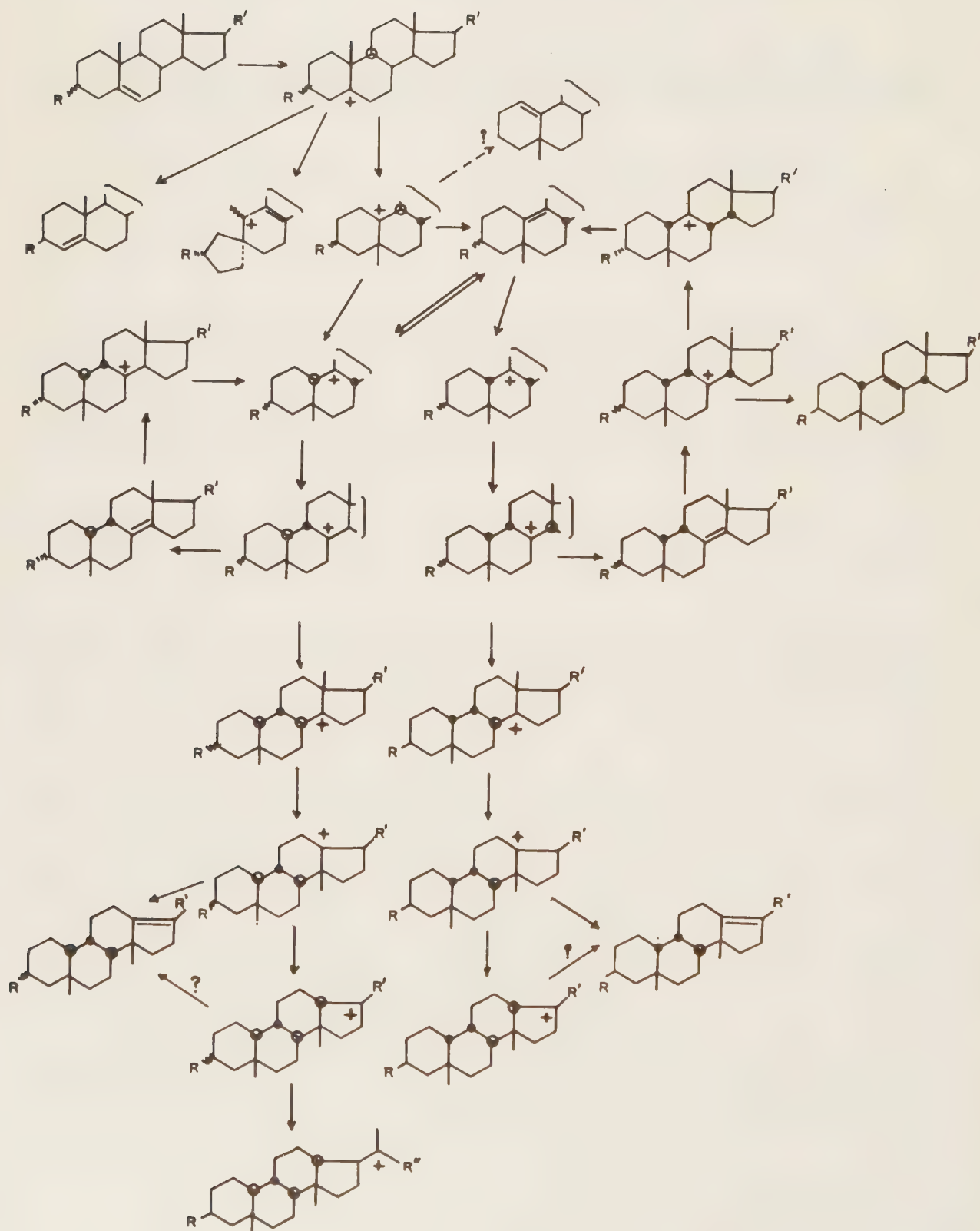
2 - LA PROTONATION INITIALE EST L'ELEMENT MOTEUR DE L'ISOMERISATION

Pour plus de commodité, dans le schéma ci-contre, les charges sont représentées par le signe +. Ce symbolisme ne signifie pas qu'il s'agit de cations vrais. Notre propos n'étant pas de préciser rigoureusement la nature du mécanisme intime de la réaction, il ne nous appartient pas de discuter de la nature des charges qui peuvent être plus ou moins discrètes.

Le schéma cherche, en effet, à illustrer le fait que, dans une isomérisation spinale, l'entité positive qui résulte de la présence d'un facteur déclenchant, évolue spontanément en obéissant aux lois usuelles de substitution intra ou intermoléculaire et d'élimination du proton en α .

Le devenir général de la réaction va être étudié en envisageant séparément et successivement l'apparition d'une charge sur chacun des carbones de l'épine dorsale, l'apparition de cette charge entraînant à chaque instant une compétition entre trois réactions possibles :





Charge en 5 :

Il apparaît que le point de départ de l'isomérisation spinale d'un stéroïde insaturé en 5,6 est l'apparition d'une charge en 5. Celle-ci peut évoluer :

- par élimination du proton en α , ce qui conduit :
 - au produit de départ ;
 - aux dérivés Δ_4 (prégnène, androsténone, conanène)*
- par substitution :
 - migration du méthyle 19 ;
 - migration de la liaison C_1-C_{10} qui conduit aux dérivés abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) (amino-3 β prégnène, androsténone, conanène)
 - possibilité d'une substitution par une entité nucléophile issue du milieu réactionnel, (transposition de WESTPHALEN) (85).

Le mode "naturel" de réaction de l'entité chargée en 5 semble être la migration du méthyle 19. En effet, les dérivés Δ_4 et abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) ne peuvent être observés qu'en présence d'entités nucléophiles, pouvant transitoirement modifier la réactivité de la charge.

Charge en 10 :

Cette charge peut évoluer de même :

- par élimination :
 - du proton en 1 et formation de dérivés Δ_1 . Il nous a été impossible d'isoler de tels produits, mis en évidence, par ailleurs, dans la transposition de WESTPHALEN (77) ;
 - du proton en 9 et formation de dérivés $\Delta_{9,10}$. Il a été montré que ces produits (16) sont des intermédiaires nécessaires des isomérisations spinales des amino-3 β Δ_5 -stéroïdes.

Les dérivés $\Delta_{9,10}$ sont obtenus lors de la transposition dite de WESTPHALEN (23). Par ailleurs, AEBLI (78) a montré que le traitement d'un stéroïde Nor-19 méthyl-5 β ène-9,10 en milieu acide ne conduit pas à une rétro migration du méthyle 5 β en 10 β .

- par substitution :
 - migration 1,2 de l'hydrogène en 9 α

* Dans cette partie de la discussion, les noms entre parenthèse correspondent aux séries dans lesquelles sont observées les réactions.

Charge en 9 :

Cette charge peut évoluer :

- par élimination :

- du proton en 8 et formation de dérivés $\Delta_{8,9}$. En utilisant comme réactif l'acide sulfurique ou le mélange acide acétique/acide sulfurique, il n'a jamais été possible d'isoler des dérivés $\Delta_{8,9}$, $14\alpha(H)$. Cette structure a cependant été envisagée bien que non démontrée, dans le cas de la transposition de WESTPHALEN du cholestène (26a).
- du proton en 11 et formation de dérivés $\Delta_{9,11}$. Notons que de tels dérivés n'ont pas été observés dans les produits d'isomérisation sulfurique, alors que AEBLI (78) a obtenu, en milieu acide, la migration d'une double liaison de 9, 10 en 9, 11.

En fait, dans l'acide sulfurique, la transposition se poursuit jusqu'en 14 et ne peut que conduire à des produits $\Delta_{8,9}$ $14\beta(H)$. Dans les conditions utilisées par AEBLI, il s'agit vraisemblablement d'une simple isomérisation de la double liaison de 9, 10 en 9, 11, avec respect de la stéréochimie α en 14.

- par substitution :

- migration 1,2 de l'hydrogène en 8β .

Charge en 8 :

Cette charge peut évoluer :

- par élimination du proton en 14 :

- les isomères spinaux $\Delta_{8,14}$ se forment lors de l'isomérisation de l'amino- 3α androstène-5 one-17 et de l'amino- 3α conanène-5 ;
- la présence transitoire de dérivé $\Delta_{8,14}$ est nécessaire pour expliquer la stéréochimie 14β du produit transposé issu de la diméthylamino- 3β androstane- $14\alpha(H)$ ène-5 one-17 ;

- par substitution :

- migration 1,2 de l'hydrogène 14α

Charge en 14 :

Cette charge peut évoluer :

- par élimination :

- du proton en 8 et formation de dérivés $\Delta_{8,14}$. Il est impossible de dire si les isomères $\Delta_{8,14}$ observés et mentionnés précédemment résultent de l'élimination du proton 8α ;

- du proton en 15. Aucun dérivé possédant une double liaison en 14, 15 n'a été observé, ceci même dans le cas des amino-androstène-5 one-17 où la fonction cétone en 17 pourrait être considérée comme un facteur favorable à l'élimination du proton en 15.

- par substitution :

- migration 1,2 du méthyle 18: Cette migration a lieu chaque fois que cela est possible (cholestène, prégnène).
- migration 1,2 de l'hydrogène en 8 α . Dans le cas où le méthyle 18 ne peut migrer, il n'est pas interdit d'imaginer une rétromigration de l'hydrogène en 8 α (androstène-one, conanène).

Charge en 13 :

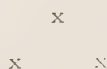
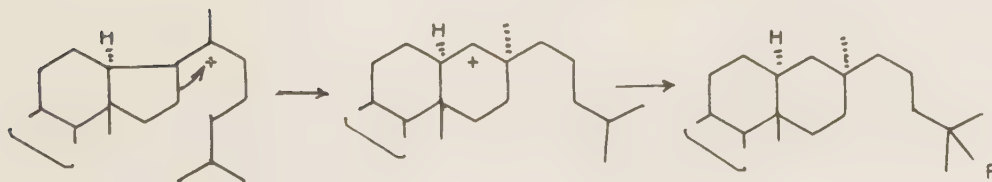
Cette charge peut évoluer :

- par élimination du proton en 17 et formation de dérivés Δ_{13-17} (cholestène, prégnène).
- par migration de l'hydrogène en 17 α

Charge en 17 :

Cette charge peut évoluer :

- par élimination du proton en 13. Comme dans le cas des isomères Δ_{8-14} , il est impossible de dire si les dérivés Δ_{13-17} résultent de l'élimination du proton en 17 directement, ou bien après migration 1,2 en 13.
- par substitution :
 - migration 1,2 de l'hydrogène en 20. La nouvelle charge apparue en 20 induit la migration de la liaison C₁₅-C₁₇ (24b) vers le carbone 20, la nouvelle charge présente en 17 étant finalement neutralisée par un transfert de l'hydrogène en 25 (cholestérol).



Il y a lieu de préciser que, dans les cas où cela est possible (amino-3 α prégnène, cholestène), la voie la plus facile que puisse suivre la molécule est ce que l'on a appelé au cours de la discussion, le "processus normal d'isomérisation", c'est-à-dire une succession de migrations internes 1,2.

Cette affirmation paraît confirmée par les faits suivants :

- La vitesse de transposition de l'holamine (amino-3 α prégnène-5 one-20) est environ vingt fois supérieure à celle de la méthylholaphylline (diméthylamino-3 β prégnène-5 one-20) ;

- Il a été impossible d'obtenir des dérivés abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) par isomérisation en milieu acide acétique/acide sulfurique de l'holamine ;

- La transposition en milieu sulfurique de la méthylholaphylline conduit à 5% de dérivé de stéréochimie 10 α , malgré la présence de l'amine en 3 β et grâce au blocage de la double liaison en 13,17.

L'isomérisation avec inversion de tous les centres concernés (transposition spinale) a été naturellement rencontrée précédemment par tous les auteurs puisqu'ils travaillaient sur des molécules dans lesquelles de terme thermodynamique de la réaction coïncide avec le système polycyclique de moindre tension.

En fait, tout le raisonnement précédent est valable si l'on exclut, au cours de l'isomérisation spinale, tout mode de migration des ions hydrures autre que la migration 1,2.

On peut ajouter, et ceci apparaît bien sur le modèle réactionnel, que la stéréochimie des produits obtenus lors d'une isomérisation spinale ne suffit pas pour en démontrer le mécanisme.

Sa démonstration rigoureuse implique l'emploi de réactifs deutériés ou de stéroïdes préalablement deutériés sélectivement sur un des carbones de l'épine dorsale convenablement choisi.

====

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tubes capillaires et corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés, sauf indication contraire, dans le chloroforme (RP, 0,5% d'éthanol) à une concentration voisine de 1% et une température voisine de 20°, avec le Quick-polarimètre électronique Jouan-Roussel.

Les spectres de R. M. N. ont été effectués en solution dans le deutériochloroforme, sur un spectromètre Varian A 60, les déplacements chimiques étant exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse ont été déterminés à l'aide des spectrographes Atlas CH 4 ou MS 9, les pourcentages des différents ions étant exprimés en % de Σ_{27} .

Les spectres I. R. ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer modèle 257. Les spectres U. V. ont été effectués en solution dans l'éthanol sur un appareil Unicam SP 100.

Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées en solution dans le dioxane à une température de 20° avec le dichrographe Jouan-Roussel.

Les analyses ont été effectuées dans le laboratoire de Microanalyse du C. N. R. S. à Gif s/Yvette.

Les chromatographies en phase vapeur (CPV) ont été effectuées sur un appareil Varian Aerograph, série 1200.

L'extraction du milieu réactionnel est généralement effectuée à l'aide d'un solvant organique. La phase organique, séparée par décantation, est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis à l'eau saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous pression réduite. Lorsque l'extraction est effectuée selon cette technique, il n'est fait mention que du solvant utilisé.

x

x

x

14 Diméthylamino-3 β cholestène-5

Le diméthylamino-3 β cholestène-5 a été obtenu selon la technique décrite par F. X. JARREAU (42).

SYNTHESE DU DIMETHYLAMINO-3 β ANDROSTENE-5, 1522 Androstène-5 ol-3 β

A une solution de 5g d'androstène-5 ol-3 β one-17 dans 20cm³ d'hydrate d'hydrazine, sont ajoutés 40g de pastilles de potasse dissous dans 240cm³ d'éthylène glycol. Le mélange est porté une heure à reflux, puis laissé une heure à la température d'ébullition sans refroidissant et, enfin, porté douze heures à reflux.

Après refroidissement, la mixture est extraite par du chlorure de méthylène. Le résidu obtenu (4,20g) cristallise dans l'acétone.

$$F=132^{\circ} \text{ (litt. } F=132^{\circ} \text{ (80))} \quad [\alpha]_D - 86^{\circ}$$

Spectre I. R. : $\nu_{C-OH} = 3230\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,72 ; CH₃ 19, s à 1,02 ; H en 6, m à 3,52.

Analyse : C₁₉H₃₀O = 274,45

calc. %	C 83,15	H 11,02	O 5,83
tr. %	82,98	11,13	5,65

Tosyloxy-3 β androstène-5

A une solution de 11,20g d'androstène-5 ol-3 β dans 40cm³ de pyridine sont ajoutés 10g de chlorure de tosyle. Le mélange est laissé au repos pendant une nuit, puis extrait par du chlorure de méthylène. Le solvant, lavé à l'eau chlorhydrique, à l'eau ammoniacale et à l'eau, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 17,50g qui cristallise dans l'acétone.

$$F=139^{\circ} \text{ (litt. } 136^{\circ} \text{ (80))} \quad [\alpha]_D - 59^{\circ}$$

Spectre I. R. : $\nu = 1595, 1610, 1188, 1173, 920, 860\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,71 ; CH₃ 19, s à 0,98 ; H en 6, m à 5,32 ; benzène para-disubstitué : CH₃, s à 2,45 ; 2H, d à 7,34 (J=8) ; 2H, d à 7,75 (J=8).

Analyse : C₂₆H₃₆O₃S = 428,55

calc. %	C 72,86	H 8,47	O 11,21
tr. %	72,70	8,56	11,40

Cyclo-3, 5 androstane-ol-6 β

A une solution de 3,5g de tosyloxy-3 β androstène-5 dans 50cm³ d'acétone, sont ajoutés 2,6g d'acétate de sodium sec dissous dans 13cm³ d'eau distillée. Le mélange est porté une nuit à reflux. La mixture est diluée à l'eau et extraite par du chlorure de méthylène. Le résidu obtenu (2g) est purifié par chromatographie sur 60g d'alumine standard. Les fractions éluées au benzène et au mélange benzène/éther, homogènes en CCM, sont réunies ; elle pèsent 1,45g.

F (sublimé) = 65°

$[\alpha]_D + 17^\circ$

Spectre I. R. : $\nu_{C-OH} = 3400\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,77 ; CH₃ 19, s à 1,07 ; H mobile, m à 3,26 ; cyclopropane, m entre 0,15 et 0,60.

Analyse : C₁₉H₃₀O = 274,45

calc. %	C 83,15	H 11,02	O 5,83
tr. %	83,30	10,95	5,60

Azido-3 β androstène-5

A 7g de cyclo-3,5 androstène ol-6 β , dissous dans 300cm³ de solution benzénique d'acide azothydrique (N₃Na, 38,5g ; H₂O 35cm³ ; C₆H₆ 245cm³ ; H₂SO₄ concentré 22cm³) sont ajoutés 8cm³ d'éthérate de trifluorure de bore. Une agitation vigoureuse est maintenue pendant trois heures. La solution est lavée à l'eau ammoniacale et séchée. L'évaporation à sec du solvant laisse un résidu pesant 6,5g qui est purifié par chromatographie sur 200g d'alumine standard.

Les fractions éluées à l'éther de pétrole, homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 5,2g et cristallisent dans l'acétone :

F=45-46°

$[\alpha]_D - 40^\circ$

Spectre I. R. : $\nu_{N\equiv N} = 2090\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,73 ; CH₃ 19, s à 1,02 ; H en 6, m à 5,41.

Analyse : C₁₉H₂₉N₃ = 299,45

calc. %	C 76,20	H 9,76	N 14,03
tr. %	76,15	9,70	14,33

Amino-3 β androstène-5

A une solution de 5,15g d'azido-3 β androstène-5 dans 500cm³ d'éther anhydre sont ajoutés peu à peu 4g d'alumino-hydrure de lithium. Le contact est maintenu 5 heures à la température ambiante. L'excès de réactif est alors détruit à l'aide d'une solution saturée de sulfate de sodium. Après filtration, le solvant, lavé, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu cristallin pesant 4,3g, qui est purifié à l'état de chlorhydrate.

F > 250°

Analyse : $C_{19}H_{31}N, HCl = 309,95$

calc. %	C 73,63	H 10,40	N 4,52
tr. %	73,59	10,56	4,48

15 Diméthylamino-3 β androstène-5

La solution de 3,85g d' amino-3 β androstène-5 dans un mélange de 10cm³ de formol et 10cm³ d'acide formique est portée 4 heures au bain-marie bouillant. Après refroidissement, neutralisation par l'eau ammoniacale en présence de glace, la mixture est extraite par du chlorure de méthylène. Le résidu cristallin obtenu (4g) est purifié par passage sur 60g d'alumine désactivée à 6% d'eau. Les fractions éluées au chlorure de méthylène pèsent 3,7g et cristallisent dans l'acétone.

F_D 92° [α]_D - 62°Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,72 ; CH₃ 19, s à 0,99 ; N(CH₃)₂, s à 2,28 ; H en 6, m à 5,40.Spectre de masse : M⁺ = 301 (0,5%) ; pics à m/e 84 (1%), 71 (0,5%).Analyse : $C_{21}H_{35}N = 301,50$

calc. %	C 83,65	H 11,70	N 4,65
tr. %	83,63	11,78	4,46

27 Diméthylamino-3 β bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β prégnane-10 β ène-13 one-2026 Diméthylamino-3 β bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β prégnane-10 α ène-13 one-20

2,3g de méthylholaphylline, dissous dans 6cm³ de chlorure de méthylène sec, sont ajoutés goutte à goutte (10 minutes) à 7cm³ d'acide sulfurique pur refroidi par un bain de glace. On laisse en contact sous agitation magnétique une heure à 0°. La réaction est alors versée sur de la glace pilée, alcalinisée par l'ammoniaque et extraite par l'éther de pétrole. Le résidu obtenu (2,2g) présente deux taches en CCM. La chromatographie est effectuée sur 110g d'alumine standard. On recueille par fraction de 50cm³.

Eluant	Fractions	Poids	
Ether de pétrole	1 - 17	0,077	
Ether de pétrole/benzène	18 - 19	0,044	<u>26</u>
Benzène/éther (9/1)	20 - 25	0,610	
Benzène/éther (8/2)	26 - 33		
Benzène/éther (1/1)	34 - 38	1,120	<u>27</u>
Ether	39 - 43		
Ether/éthanol (99/1)			

Le produit le moins polaire, 26, cristallise dans l'acétone (fractions 18-19) :

$$F=143^{\circ} \quad [\alpha]_D^{20} = +62^{\circ}$$

Spectre U. V. : $\lambda_{\max} = 258\text{nm}$; $\epsilon = 13.900$.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1670\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1599\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,99 ; CH_3 18, $\underline{s}$ à 1,12 ; CH_3 21, $\underline{s}$ à 2,21 ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3 β , $\underline{s}$ à 2,23.

Spectre de masse : $M^+ = 343$ (1%) ; pics à m/e 326 (M-17, 1,5%) ; 124 (4%) ; 84 (17%) ; 43 (9%).

Analyse : $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{ON} = 343,53$

calc. %	C 80,41	H 10,86	N 4,08
tr. %	80,63	10,94	3,75

Le produit le plus polaire, 27 (fractions 26-43) cristallise dans l'éther de pétrole.

$$F=97-101^{\circ} \quad [\alpha]_D^{20} = +112^{\circ}$$

Spectre U. V. : $\lambda_{\max} = 258\text{nm}$; $\epsilon = 12.300$.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1650\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1617\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 1 ; CH_3 18, $\underline{s}$ à 1,02 ; CH_3 21, $\underline{s}$ à 2,23 ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3 β , $\underline{s}$ à 2,25.

Spectre de masse : $M^+ = 343$ (7%) ; pics à m/e 328 (M-15, 2%) ; 124 (6,5%) ; 110 (2%) ; 84 (35%) ; 71 (5,5%) ; 58 (4%).

Analyse : $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{ON} = 343,53$

calc. % (+ 1/2 H_2O)	C 78,35	H 10,87	N 3,97	O 6,81
tr. %	78,89	10,78	3,57	6,88

29 Méthylamino-3 β bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β prégnane-10 β ène-13 one-20

28 Méthylamino-3 β bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β prégnane-10 α ène-13 one-20

Une solution de 2g d'holaphylline dans 6cm³ de chlorure de méthylène sec, est ajoutée goutte à goutte à 6cm³ d'acide sulfurique, maintenus à 0°. L'agitation magnétique est poursuivie à 0° pendant une heure. Le produit de la réaction est versé sur de la glace pilée, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par l'éther de pétrole. Le résidu obtenu (2g) présente deux taches en CCM.

La chromatographie est effectuée à partir de 4g de produit réactionnel sur 200g d'alumine standard. On recueille par fractions de 100cm³.

Eluant	Fractions	Poids	
Ether de pétrole	1 - 17	0,014 g	
Ether de pétrole/benzène	18 - 21	0,180 g	<u>28</u>
Benzène/éther (7,5/2,5)	22 - 28	0,918 g	
Benzène/éther (1/1)	29 - 33	2,740 g	<u>29</u>
Ether	33 - 48		
Ether/éthanol (9,5/0,5)			

Dérivé 28. Les fractions 18 - 21 cristallisent dans l'acétone.

$$F=120^{\circ} \quad [\alpha]_D + 79^{\circ}$$

Spectre U. V. : $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$; $\epsilon = 10.600$.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1668 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1602 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 19, s à 1,06 ; CH_3 18, s à 0,98 ; CH_3 21, s à 2,22 ; NCH_3 3 β ,
s à 2,37.

Spectre de masse : $M^+ = 329$ (7%) ; pics à m/e 314 (3,5%) ; 298 (M-15-16, 1%) ; 110 (9%) ;
70 (21,5%).

Absence d'absorption dichroïque circulaire.

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{ON} = 329,51$

calc. %	C 80,08	H 10,80	N 4,17	O 5,09
tr. %	80,19	10,71	4,25	4,86

Dérivé 29. Les fractions 29-48, pures en CCM, cristallisent dans l'éther de pétrole.

$$F=91-92^{\circ} \quad [\alpha]_D + 108^{\circ}$$

Spectre U. V. : $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$; $\epsilon = 10.300$.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1660 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1602 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 19 et CH_3 18, s à 1,02 (6 protons) ; CH_3 21, s à 2,22 ; NCH_3 3 β ,
s à 2,40.

Absence d'absorption dichroïque circulaire.

Spectre de masse : $M^+ = 329$ (7%) ; pics à m/e 314 (M-15, 3,5%) ; 298 (M-15-16, 2%) ; 110 (10%) ; 70 (13%).

Obtention de 27 à partir de 29

0,25g de 29 sont traités par 1cm^3 de formol et 1cm^3 d'acide formique pendant 4 h. au bain-marie bouillant. Le milieu réactionnel refroidi est neutralisé par l'ammoniaque et extrait par le chlorure de méthylène. Le résidu obtenu (0,255g) est purifié par chromatographie sur 30 fois son poids d'alumine standard.

Les fractions (0,10g) éluées au mélange benzène/éther (1/1) sont pures en CCM, cristallisent dans l'éther de pétrole et présentent les constantes décrites pour le dérivé 27.

Obtention de 26 à partir de 28

0,090g de 28, traités comme ci-dessus ($0,5\text{cm}^3$ de formol et $0,5\text{cm}^3$ d'acide formique), conduisent à 0,093g d'un produit qui est purifié par chromatographie sur 50 fois son poids d'alumine standard.

Les fractions éluées (0,045g) au mélange benzène/éther (8/2) sont pures en CCM, cristallisent dans l'acétone et présentent les constantes décrites pour le dérivé 26.

30 Oxime de 27

0,510g de 27 sont traités 3 h. au bain-marie bouillant par 50cm^3 d'une solution d'acétate d'hydroxylamine dans l'éthanol (chlorhydrate d'hydroxylamine, 2,5g, acétate de sodium sec, 3,8g, éthanol 50cm^3). Après distillation sous pression réduite de la majeure partie du solvant, la réaction, alcalinisée par l'ammoniaque, est extraite par du chlorure de méthylène.

Le résidu cristallin obtenu (0,550g) cristallise dans l'acétate d'éthyle.

$$F=173-175^\circ \quad [\alpha]_D + 74^\circ$$

Spectre U. V. : $\lambda_{\text{max}} = 242\text{nm}$; $\epsilon = 10.700$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,98 ; CH_3 18, $\underline{s}$ à 1,02 ; CH_3 21, $\underline{s}$ à 2,00 ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3 β , $\underline{s}$ à 2,26.

Spectre de masse : $M^+ = 358$ (5,5%) ; pics à m/e 342 (M-16, 2%) ; 341 (M-17, 7%) ; 124 (11%) ; 84 (30%) ; 71 (5%) ; 58 (3,5%).

Analyse : $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{ON}_2 = 358,55$

calc. %	(+ 1/2 H_2O)	C 75,15	H 10,70	N 7,62
tr. %		75,24	10,67	7,34

31 Diméthylamino-3 β bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β androstane-10 β , 13 β one-17

A 1g de 30, dissous dans 30cm³ de pyridine anhydre, est ajoutée une solution de 1,3g de chlorure de p-acétamidotoluène sulfonyle sec, dans 30cm³ de pyridine. Le mélange, placé sous agitation magnétique, 2 h. à 0°, puis 2 h. à température ambiante, est ensuite versé sur 300g de glace pilée et 55cm³ de H₂SO₄ pur. Après une nuit au réfrigérateur, on alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Le résidu cristallin obtenu (0,953g) présente une tache principale en CCM. Le produit est purifié par chromatographie sur alumine standard. Les fractions éluées au chlorure de méthylène pèsent 0,750g et cristallisent dans l'éther.

$$F=125-127^{\circ} \quad [\alpha]_D + 133^{\circ}$$

Spectre I. R. (CCl₄) : $\nu_{C=O} = 1735\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH₃ 19, $\underline{s}$ à 1,00 ; CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,15 ; N(CH₃)₂ 3 β , $\underline{s}$ à 2,25.

Spectre de masse : M⁺ = 317 (7%) ; pics à m/e 124 (11%) ; 84 (58%) ; 71 (7%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 296, 306, 316 \text{ nm} : \Delta\epsilon = +2,81, +2,96, +1,71$.

Analyse : C₂₁H₃₅ON = 317,5

calc. %	C 79,44	H 11,11	N 4,41
tr. %	79,32	10,96	4,37

33 Bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β androstane-10 β , 13 β ol-17 ξ one-3

0,740g de 31, dissous dans 80cm³ de méthanol, sont traités par 1g de BH₄Na pendant 4 h. Après dilution par de l'eau, le produit de la réaction est extrait par du CH₂Cl₂. Le résidu obtenu (0,736g) présente deux taches en CCM correspondant aux deux épimères en 17, 32.

Spectre I. R. : absence de bande C=O.

La solution de ce produit brut dans 15cm³ de benzène anhydre est ajoutée, goutte à goutte, en deux heures, à une solution bouillante de 1,5g de BrCN dans 74cm³ de benzène anhydre. L'ébullition est poursuivie une heure. Le solvant est alors lavé par de l'acide chlorhydrique 2 N, puis par l'ammoniaque 4 N et par de l'eau salée, séché et évaporé sous pression réduite. Le résidu cristallin de cyanacétamido-3 β bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β androstane-10 β , 13 β ol-17 ξ pèse 0,670g.

Spectre I. R. : $\nu_{C\equiv N} = 2200\text{cm}^{-1}$.

La solution de ce produit brut est traitée par 90cm³ de potasse éthanolique 6 N à reflux à 130°, sous atmosphère d'azote, pendant 48 h. Au bout de ce temps, la majorité de l'éthanol est évaporée sous pression réduite et la réaction extraite par de l'éther. Le solvant lavé, séché et évaporé à sec, laisse un résidu pesant 0,580g et présentant deux taches en CCM.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3280\text{cm}^{-1}$; absence de bande CN à 2200cm^{-1} .

A la solution du dérivé méthylamino précédent, dans le chlorure de méthylène sec, sont ajoutés peu à peu 0,300g de N-chlorosuccinimide. On maintient en contact pendant 1 h. Après lavage à l'eau, le solvant évaporé sans dépasser 30°C laisse un résidu cristallin pesant 0,665g. Sur le produit de la réaction, sont versés 100cm^3 de méthanol sodé à 1% ; l'ensemble est porté au bain d'huile à reflux une heure, puis, refroidi, est versé dans 300cm^3 d'une solution aqueuse d'acide sulfurique au 1/5e et porté, une nuit, au réfrigérateur. Après extraction par l'éther, le solvant laisse un résidu pesant 0,275g. Celui-ci est chromatographié sur 30 fois son poids d'alumine standard. Les fractions, éluées au benzène et benzène/éther (95/5) sont réunies. Elles pèsent 0,090g. Le mélange des deux épimères en 17 n'est pas séparé.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1726\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,10 ; CH_3 18, 2 $\underline{s}$ à 1,07 et 1,09.

Spectre de masse : $M^+ = 290$ (1%) ; pics à m/e 275 (M-15, 1,5%) ; 272 (M-18, 2%) ; 257 (M-15-18, 2,5%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 293, 302, 312 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon = + 0,51, + 0,51, + 0,31$.

34 Bis, nor-18,19 diméthyl-5 β ,14 β androstane-10 β ,13 β dione-3,17

A 70mg de 33, dissous dans 15cm^3 d'acétone, sont ajoutés $0,3\text{cm}^3$ de réactif de JONES (81). Le contact est maintenu 30 minutes. Le produit de la réaction est extrait par l'éther. Le résidu cristallin obtenu (67mg) cristallise dans l'éther.

$F=196-198^{\circ}$ $[\alpha]_D + 206^{\circ}$

Spectre I. R. (CCl_4) : $\nu_{\text{C=O}} = 1727$ et 1748cm^{-1} .

Spectre de R. M. N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,10 ; CH_3 18, $\underline{s}$ à 1,17.

Absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 287, 295, 304, 315 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon = + 2,79, + 3,75, + 3,83, + 2,26$.

Spectre de masse : $M^+ = 288$ (2%) ; pics à m/e 273 (M-15, 2%) ; 255 (M-33, 0,5%) ; 97 (8%) ; 81 (3,5%) ; 55 (3%) ; 41 (4%).

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2 = 288,41$

calc. %	C 79,12	H 9,79
tr. %	79,38	9,64

35 Amino-3 α bis,nor-18,19 diméthyl-5 β ,14 β prégnane-10 α ène-13 one-20

0,800g d'holamine, dissous dans 5cm³ de chlorure de méthylène, sont ajoutés, goutte à goutte (en 10 minutes), à 6cm³ d'acide sulfurique pur, refroidi par un bain de glace. On laisse en contact sous agitation magnétique une heure à 0°C. La mixture est alors neutralisée par de l'ammoniaque et extraite par de l'éther de pétrole. On obtient 0,700g d'un produit cristallin ne présentant qu'une seule tache par CCM, qui cristallise dans l'éther de pétrole.

$$F=137-141^{\circ} \quad \alpha_D + 84^{\circ}$$

Spectre U. V. : $\lambda_{\max} = 257 \text{ nm}$; $\epsilon = 11.200$.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1670\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1612\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, $\underline{s}$ à 0,87 ; CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,00 ; CH₃ 21, $\underline{s}$ à 2,23.

Spectre de masse : $M^+ = 315$ (13,5%) ; pics à m/e 300 (M-15, 2%) ; 298 (M-17, 2,5%) ; 283 (M-15-17, 3%) ; 255 (8%) ; 56 (6,5%).

Analyse : C₂₁H₃₃ON = 315,48

calc. %	C 79,94	H 10,54	N 4,44
tr. %	79,80	10,58	4,35

36 Carboéthoxyamino-3 α bis,nor-18,19 diméthyl-5 β ,14 β prégnane-10 α ène-13 one-20

A 3,9g de 35, dissous dans 50cm³ de chlorure de méthylène, sont ajoutés peu à peu 0,900g de chloroformiate d'éthyle. On laisse en contact 25 minutes et ajoute 7cm³ de soude 4 N. Après dix minutes, la mixture est extraite par le chlorure de méthylène.

Le résidu obtenu (4,10g) présente une seule tache en CCM et cristallise dans le méthanol.

$$F=89-91^{\circ} \quad [\alpha]_D + 79^{\circ}$$

Spectre U. V. : $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$; $\epsilon = 16.600$.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1680\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1620\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, $\underline{s}$ à 0,92 ; CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,00 ; CH₃ 21, $\underline{s}$ à 2,23 ; COOC₂H₅, $\underline{t}$ à 1,24 (J=7), $\underline{q}$ à 4,10 (J=7).

Spectre de masse : $M^+ = 387$ (1,5%) ; pics à m/e 342 (M-45, 17%) ; 298 (M-74-15, 7%) ; 43 (4%).

Analyse : C₂₄H₃₇O₃N = 387,54

calc. %	C 74,38	H 9,62	N 3,61
tr. %	74,16	9,59	3,27

37 Oxime de 36

3,800g de 36 sont traités 3 heures au bain-marie bouillant par 250cm³ d'une solution d'acétate d'hydroxylamine dans l'éthanol (cf. préparation de 30). Après distillation sous pression réduite de la majeure partie du solvant et alcalinisation, l'oxime est extraite par le chlorure de méthylène.

Le résidu cristallin obtenu (3,900g) présente deux taches en CCM. Ce mélange cristallise dans le méthanol. Les deux isomères syn et anti n'ont pas été séparés.

Spectre U. V. : $\lambda_{\max} = 243 \text{ nm}$; $\epsilon = 16,100$.

Spectre I. R. : $\nu = 3310, 1680\text{cm}^{-1}$.

Spectre de masse : $M^+ = 402$ (14%) ; pics à m/e 386 (M-16, 8%).

38 Carboéthoxyamino-3 α bis,nor-18,19 diméthyl-5 β ,14 β androstane-10 α ,13 β one-17

A 2g d'oxime 37, dissous dans 20cm³ de pyridine anhydre, sont ajoutés, à 0°, 2,5g de chlorure de p-acétamidotoluènesulfonyl, dissous dans 20cm³ de pyridine anhydre. Le contact est maintenu sous agitation magnétique 2 h. à 0°, puis 2 h. à la température ambiante.

La mixture est versée dans un mélange à parties égales de dioxanne et d'acide chlorhydrique (400cm³) et le contact est maintenu une nuit. Après dilution à l'eau, le produit est extrait au chlorure de méthylène. Le résidu cristallin obtenu (1,750g) est chromatographié sur 30 fois son poids d'alumine désactivée à 6% d'eau.

Les fractions éluées au benzène sont homogènes en CCM et cristallisent dans le méthanol.

$$F=175-176^\circ \quad [\alpha]_D + 118^\circ$$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1720\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{N-C-O}} = 1695\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, s à 0,90 ; CH₃ 18, s à 1,14 ; COOC₂H₅, t à 1,23 (J=7), q à 4,09 (J=7).

Spectre de masse : $M^+ = 361$ (0,2%) ; pics à m/e 315 (M-46, 7%) ; 97 (14%).

Absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 286, 295, 305, 315 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon + 2,36, + 3,29, + 3,47, + 2,02$.

Analyse : C₂₂H₃₅O₃N = 361,51

calc. %	C 73,09	H 9,76	N 3,87	O 13,28
tr. %	73,08	9,95	3,87	13,26

39 Méthylamino-3 α bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β androstane-10 α , 13 β ol-17 ξ

A une solution de 1,250g de 38 dans 130cm³ de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés 2,5g d'aluminohydrure de lithium. Le mélange est porté sur bain d'huile à 120° pendant 5 h. Le produit de la réaction refroidi est dilué par son volume d'éther. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'une solution saturée de sulfate de soude. Après filtration, le solvant, lavé, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 1,02g et présentant deux taches en CCM.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3230\text{cm}^{-1}$.

43 Méthylamino-3 α bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β androstane-10 α , 13 β one-17

A une solution de 1g de 39 dans 40cm³ d'acétone, est ajouté 1cm³ de réactif de JONES (81). Le contact est maintenu sous agitation magnétique pendant 30 minutes. Après alcalinisation, la mixture est extraite par l'éther. Le résidu obtenu (0,9g) cristallise dans l'acétone.

$$F = 167^{\circ} \quad [\alpha]_{\text{D}} + 138^{\circ}$$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1735\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, s à 0,85 ; CH₃ 18, s à 1,14 ; N-CH₃ 3 α , s à 2,41.

Spectre de masse : M⁺ = 303 (8%) ; pics à m/e 288 (2%) ; 110 (9%) ; 97 (2%) ; 70 (15%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 288, 296, 305, 315 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon = +2,38, +3,19, +3,33, +1,93$.

Analyse : C₂₀H₃₃ON = 303,47

calc. %	C 79,15	H 10,96	N 4,62	O 5,27
tr. . %	79,23	11,12	4,35	5,24

40 Bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β androstane-10 α , 13 β one-3 ol-17 ξ

A une solution de 0,7g de 39 dans le chlorure de méthylène, sont ajoutés 0,335g de N-chlorosuccinimide. On laisse en contact pendant une heure. Après lavage à l'eau, le solvant, séché et évaporé, laisse un résidu pesant 0,8g qui est traité par une solution de 0,7g de sodium dans 70cm³ de méthanol. La réaction est portée une heure à reflux à 120° sous azote. Le mélange refroidi est versé dans 400cm³ de H₂SO₄ au 1/5e et extrait par de l'éther après 12 heures de repos au réfrigérateur.

Le résidu obtenu (0,2g) présente deux taches en CCM. Les deux épimères en 17 ne sont pas séparés.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3485\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1690\text{cm}^{-1}$.

Spectre de masse : $M^+ = 290$ (0,5%) ; pics à m/e 272 (M-18, 2,5%) ; 255 (M-18-15, 3%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 285, 293, 301, 311$ nm ; $\Delta\epsilon = -1,50, -1,79, -1,68, -0,95$.

41 Bis,nor-18,19 diméthyl-5 β ,14 β androstane-10 α ,13 β dione-3,17

0,055g de 40 sont dissous dans 10cm³ d'acétone et traités par 0,25cm³ de réactif de JONES. Après 30 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau et extrait par de l'éther. Le résidu obtenu (0,054g) est chromatographié sur 1,5g d'alumine. Les fractions éluées au benzène (0,027g) sont pures en CCM et cristallisent dans l'éther de pétrole.

$F = 165^\circ$ (sublimé)

$[\alpha]_D + 61^\circ$ ($c = 0,6$)

Spectre I. R. : $\nu_{C=O} = 1738$ et 1710 cm⁻¹.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, $\underline{s}$ à 0,80 ; CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,16.

Spectre de masse : $M^+ = 288$ (5%) ; pics à m/e 273 (M-15, 1%) ; 255 (M-33, 0,5%) ; 97 (10%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 287, 296, 306, 317$ nm ; $\Delta\epsilon = +0,75, +1,35, +1,63, +1,15$.

Analyse : C₁₉H₂₈O₂ = 288,41

calc. %	C 79,12	H 9,79	O 11,10
tr. %	78,93	9,95	11,19

42 Bis,nor-18,19 diméthyl-5 β ,14 β prégnane-10 α ène-13 dione-3,20

A une solution de 0,35g de 28 dans 35cm³ de chlorure de méthylène, sont ajoutés peu à peu 0,155g de N-chlorosuccinimide. Le contact est maintenu 30 minutes à la température ordinaire. Le solvant, lavé, séché et évaporé, laisse un résidu cristallin pesant 0,420g, qui est traité par une solution de 0,350g de sodium dans 35cm³ de méthanol. La solution est portée une heure à 120° à reflux sous azote, puis versée, après refroidissement, dans 200cm³ de H₂SO₄ dilué au 1/5e. Le contact est maintenu une nuit au réfrigérateur.

Le mélange est extrait par l'éther. Le résidu obtenu (0,165g) est chromatographié sur 30 fois son poids d'alumine standard. Les fractions éluées au benzène (0,097g) sont pures en CCM.

Le dérivé 42 a été préparé en utilisant la même réaction à partir de 35. 0,700g de 35 conduisent à 0,300g de 42 qui a été purifié par chromatographie sur alumine comme précédemment. Les fractions éluées au benzène sont pures en CCM.

Les deux produits obtenus par les deux voies différentes cristallisent dans l'éther et présentent les mêmes constantes.

F_z 102-103°[α]_D + 18°Spectre U. V. : λ_{max} = 258 nm.; ϵ = 13.200.Spectre I. R. : cétone conjuguée en 3 : ν = 1630 et 1670 cm⁻¹ ; cétone en 20 : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1720 cm⁻¹.Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, $\underline{s}$ à 0,82 ; CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,00 ; CH₃ 21, $\underline{s}$ à 2,22.Courbe d'absorption dichroïque circulaire : λ = 292, 303, 312 nm ; $\Delta\epsilon$ = - 0,88, - 0,88, - 0,56.44 Bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β prégnane-10 β ène-13 dione-3, 200,750g de 29 conduisent, selon la technique utilisée pour préparer 42, à 0,165g de la dicétone 44, qui cristallise dans l'acétone : F_z 137° ; [α]_D + 198° (c = 0,5).Spectre U. V. : λ_{max} = 257 nm ; ϵ = 13.700.Spectre I. R. : cétone conjuguée en 3 : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1640 cm⁻¹ ; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1607 cm⁻¹ ; cétone en 20 : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1708 cm⁻¹.Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, $\underline{s}$ à 1,12 ; CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,00 ; CH₃ 21, $\underline{s}$ à 2,22.Spectre de masse : M⁺ = 314 (10%) ; pics à m/e 299 (M-15, 1%) ; 271 (M-43, 7%) ; 43 (10%).Courbe d'absorption dichroïque circulaire : λ = 286, 295, 302, 312 nm ; $\Delta\epsilon$ = + 0,59, + 0,70, + 0,70, + 0,40.Analyse : C₂₁H₃₀O₂ = 314,45

calc. %	C 80,21	H 9,62	O 10,18
tr. %	80,21	9,47	10,52

SYNTHÈSE DE LA DIMETHYLAMINO-3 β ANDROSTANE-14 β (H) ÈNE-5 ONE-17, 1947 Acétoxy-3 β éthylène-dioxy-17 androstène-5Un gramme d'acétoxy-3 β androstène-5 one-17, 46, est traité par 30 cm³ d'éthylène glycol et 0,03g d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange est porté à reflux sous un vide de 0,1 mm/Hg. La réaction est arrêtée au bout de deux heures et le mélange extrait par l'éther.Le résidu obtenu (1,1g) cristallise dans l'acétone et présente les constantes décrites dans la littérature (82, 83) : F_z 143-144°.

48 Acétoxy-3 β bromo-16 α éthylènedioxy-17 androstène-5

A 10g de 47, dissous dans 60cm³ de tétrahydrofurane, sont ajoutés 15g de réactif de JACQUES (tribromure de phényltriméthylammonium). Le contact est maintenu deux heures à la température ambiante. Au milieu réactionnel sont ajoutés 15g d'iodure de potassium finement pulvérisé. Après agitation de 30 minutes, on traite par 20g de thiosulfate de sodium dissous dans 30cm³ d'eau et 6cm³ de pyridine.

Après deux heures, on noie à l'eau. Le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite et le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé et séché. Il pèse 12,4g.

Un échantillon cristallisé dans le mélange méthanol/chlorure de méthylène présente les constantes décrites dans la littérature (83) : F=190-192°.

49 Ethylènedioxy-17 androstadiène-5, 15 ol-3 β

1g de 48, dissous dans 20cm³ d'hexaméthylphosphotriamide, est traité une heure au bain-marie bouillant par 0,5g de tertibutylate de potassium. Après dilution à l'eau, le mélange est extrait par l'éther.

Le résidu cristallin (0,8g) est dissous dans 20cm³ de potasse méthanolique N et porté 30 minutes au bain-marie bouillant. La mixture refroidie est extraite par l'éther. Le résidu obtenu (0,67g) cristallise dans le mélange acétone/hexane et présente les constantes décrites dans la littérature (83) ; F=161-162°.

50 Androstanediène-5, 14 ol-3 β one-1751 Androstane-14 β (H) diène-5, 15 ol-3 β one-17

A une solution de 1g de 49 dans 100cm³ de toluène anhydre, sont ajoutés 0,2g d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange est porté à reflux sous azote pendant 2 heures. Après refroidissement, dilution à l'éther et lavage à l'eau bicarbonatée, le solvant séché et évaporé sous pression réduite laisse un résidu pesant 1g qui est chromatographié sur 30g d'alumine standard.

Dérivé 50

Les fractions éluées au benzène sont pures en CCM et pèsent 0,170g. Cristallisé dans le méthanol aqueux, un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

$$F=163-164^{\circ} \quad [\alpha]_D + 33^{\circ} (c = 0,5)$$

Spectre I. R. : $\nu_{C-OH} = 3490\text{cm}^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1745\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, s à 1,07 ; CH₃ 18, s à 1,14 ; H en 5, m centré à 5,40 ; H en 15, m centré à 5,50.

Analyse : $C_{19}H_{26}O_2 = 286,40$

calc. %	C 79,68	H 9,15
tr. %	79,42	9,27

Dérivé 51

Les fractions éluées au mélange benzène/éther (9/1), homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,040g. Cristallisé dans l'acétone, un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

$$F=214-215^\circ \quad [\alpha]_D + 256^\circ \quad (c = 0,4)$$

Spectre I.R. : $\nu_{C-OH} = 3505cm^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1685, 1590cm^{-1}$.

Spectre U.V. : $\lambda_{max} = 231 \text{ nm}$; $\epsilon = 9.500$.

Spectre de R.M.N. : CH_3 18, s à 1,00 ; CH_3 19, s à 1,09 ; H en 5, m à 5,40 ; H en 15, q à 6,15 ; H en 16, q à 7,79.

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 309, 320, 332, 347, 362 \text{ nm}$;
 $\Delta\epsilon = + 0,63, + 1,06, + 1,42, + 1,32, + 0,60$.

Analyse : $C_{19}H_{26}O_2 = 286,40$

calc. %	C 79,68	H 9,15	O 11,17
tr. %	79,44	9,28	11,39

52 Androstane-14 β (H) ol-3 β one-17

0,1g du mélange 50 et 51, dissous dans 20cm³ d'éthanol, est agité pendant 5 heures dans une atmosphère d'hydrogène, en présence de 0,03g de charbon palladié. Après filtration, le solvant séché et évaporé sous pression réduite laisse un résidu cristallin pesant 0,095g, qui est chromatographié sur 3g d'alumine standard. Les fractions éluées au benzène sont pures en CCM et pèsent 0,070g.

Un échantillon recristallisé dans le méthanol aqueux présente les constantes ci-dessous conformes à la littérature (57, 58) : $F=159-161^\circ$; $[\alpha]_D + 73^\circ$ ($c = 0,5$).

Spectre I.R. : $\nu_{C-OH} = 3410cm^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1720cm^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH_3 18, s à 1,07 ; CH_3 19, s à 0,80.

Absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 275, 287, 298, 318 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon = + 0,45, + 0,64, + 0,39, + 0,22$.

53 Cyclo-3,5 androstane-14 β (H) one-17 α 1-6 β

A la solution de 0,450g du mélange de 50 et 51, dissous dans 5cm³ de pyridine sont ajoutés 0,400g de chlorure de tosylo. Le contact est maintenu 36 heures à la température ordinaire. Au bout de ce temps, la mixture est extraite à l'éther. Après lavages successifs à l'eau chlorhydrique, l'eau, l'eau ammoniacale et l'eau, le solvant, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 0,650g. Après filtration sur 7g de Florisil, le résidu pèse 0,585g et présente deux taches en CCM correspondant aux deux tosylates attendus.

Spectre I.R. : $\nu = 1600, 1190, 1176, 935$ et 866cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}} = 1743$ et 1708cm^{-1} .

A la solution des 0,585g du mélange des deux tosylates précédents, dans 10cm³ d'acétone, sont ajoutés 0,800g d'acétate de sodium cristallisé dissous dans 3cm³ d'eau distillée. Le mélange est porté à reflux pendant une nuit. Au bout de ce temps, l'acétone est évaporée; le milieu est dilué à l'eau et extrait à l'éther.

Le résidu obtenu (0,350g) est dissous dans 25cm³ d'éthanol et additionné de 0,10g de charbon palladié. Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 22 heures. Après filtration, le solvant, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 0,315g qui est chromatographié sur 10g d'alumine standard.

Les fractions éluées au benzène, pures en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,120g et cristallisent dans le mélange hexane/éther.

$$F_{\neq 152^{\circ}} \quad [\alpha]_{\text{D}} + 87^{\circ} \quad (c = 0,5)$$

Spectre I.R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3400\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1740\text{cm}^{-1}$; ν cyclopropane = 1020 et 810cm^{-1} .

Spectre de R.M.N. : CH₃ 18, s à 1,12 ; CH₃ 19, s à 1,05 ; cyclopropane, m à 0,30 ; H en 6, t à 3,43 (J=3).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 276, 286, 309, 317$; $\Delta\epsilon = + 0,48, + 0,58, - 0,12, - 0,28$.

Analyse : C₁₉H₂₈O₂ = 228,41

calc. %	C 79,12	H 9,79
tr. %	78,80	9,94

54 Cyclo-3,5 androstane-14 β (H) diol-6 β , 17 ξ

A une solution de 0,950g de 53, dans 50cm³ de méthanol, est ajouté, peu à peu, 1g de borohydrure de Na. Le contact est maintenu à la température ordinaire pendant 24 heures. La mixture est diluée avec de l'eau et extraite par de l'éther. Le résidu obtenu pèse 0,920g. Le mélange des deux stéréoisomères en 17 n'est pas séparé.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3360, 3380\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,05 ; CH_3 18, $\underline{s}$ à 1,05 et 1,03 ; cyclopropane, $\underline{m}$ à 0,31 ; H en 6, $\underline{t}$ à 3,27 ($J=3$).

55 Azido-3 β androstane-14 β (H) ène-5 ol-17

1g de 54, dissous dans 10cm^3 de benzène anhydre, est traité par 35cm^3 d'une solution benzénique d'acide azothydrique en présence de 2cm^3 d'éthérate de trifluorure de bore (N_3Na 5,5g ; H_2O 5cm^3 ; C_6H_6 35cm^3 ; H_2SO_4 concentré $3,2\text{cm}^3$). Le contact est maintenu 4 heures à la température ordinaire.

L'extraction est faite au mélange éther/benzène. Le résidu obtenu (0,975g) est purifié par filtration sur 20g de Florisil. 0,700g sont obtenus qui cristallisent dans l'acétone.

$$F=101-103^\circ \quad [\alpha]_D + 25^\circ (c = 0,6)$$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2100\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{N-N}} = 1250\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 1,05 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,98 ; H en 6, $\underline{m}$ à 5,38.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} = 315,45$

calc. %	C 72,34	H 9,27	N 13,32
tr. %	72,41	9,15	13,64

56 Amino-3 β androstane-14 β (H) ène-5 ol-17

A une solution de 0,600g de 55, dans 100cm^3 de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés peu à peu 0,300g d'alumino-hydrure de lithium. Le contact est maintenu 2 h. à la température ambiante.

Au bout de ce temps, l'excès de réactif est détruit à l'aide d'une solution saturée de sulfate de sodium. Après filtration, le solvant, lavé, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 0,550g qui ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3340\text{cm}^{-1}$.

57 Amino-3 β androstane-14 β (H) ène-5 one-17

A une solution de 0,550g de 55 dans 25cm^3 d'acétone, sont ajoutés 0,8 cm^3 de réactif de JONES. Après 30 minutes de contact, le milieu est dilué à l'eau, alcalinisé et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 0,490g qui cristallise dans l'acétate d'éthyle.

$$F=166-170^\circ \quad [\alpha]_D + 46^\circ (c = 0,5)$$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, s à 1,10 ; CH_3 19, s à 1 ; H en 6, m à 5,40.

Courbe d'absorption dichroïque : $\lambda = 285, 317 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon = + 0,49, - 0,17$.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO} = 287,43$

calc. %	C 79,39	H 10,17	N 4,87
tr. %	79,44	10,40	5,04

19 Diméthylamino-3 β androstane-14 β (H) ène-5 one-17

A 0,400g de 57 sont ajoutés 1,5cm³ de formaldéhyde et 1,5cm³ d'acide formique. Le mélange est porté 4 heures au bain-marie bouillant.

Après neutralisation et extraction par le chlorure de méthylène, le résidu obtenu (0,430g) est chromatographié sur 20g d'alumine standard. Les fractions éluées au mélange benzène/chlorure de méthylène (1/1) sont pures en CCM (0,245g) et cristallisent dans l'hexane.

F: 97-98°

$[\alpha]_{\text{D}} + 45^\circ$ (c = 0,3)

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, s à 1,10 ; CH_3 19, s à 0,97 ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3 β , s à 2,30 ; H en 6, m à 5,40.

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : λ 286, 317 nm ; $\Delta\epsilon = + 0,59, - 0,13$.

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO} = 315,48$

calc. %	C 79,94	H 10,54	N 4,44
tr. %	79,59	10,48	4,27

SYNTHESE DE LA DIMETHYLAMINO-3 β ANDROSTANE-14 α (H) ENE-5 ONE-17, 18

58 Tosyloxy-3 β androstène-5 one-17

A une solution de 3,5g d'androstène-5 ol-3 β one-17, dans 15cm³ de pyridine anhydre, sont ajoutés 3,2g de chlorure de tosyloxy. Après une nuit de contact à la température ordinaire, la réaction est extraite par l'éther. Le solvant, lavé à l'eau chlorhydrique, l'eau ammoniacale et l'eau, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu cristallin pesant 5,2g.

F: 157°

$[\alpha]_{\text{D}} - 8^\circ$ (c = 0,8)

Spectre I. R. : $\nu_{\text{ester}} = 1600, 1190, 1178\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,84 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,98 ; benzène para-disubstitué : CH_3 , $\underline{s}$ à 2,42 ; 4H, 2 $\underline{d}$ à 7,33 (J=8) et 7,80 (J=8).

Analyse : $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S} = 444,55$

calc. %	C 70,56	H 7,74	O 14,46
tr. %	70,66	8,03	14,64

59 Cyclo-3,5 androstane-14 α (H) ol-6 β one-17

A une solution de 6,4g de 58, dans 110cm³ d'acétone, est ajoutée une solution de 9,5g d'acétate de sodium cristallisé, dissous dans 25cm³ d'eau. Le contact est maintenu à 85-90° pendant 15 heures. Après refroidissement et évaporation de la majeure partie de l'acétone, la mixture est extraite par du chlorure de méthylène. Le résidu obtenu (4,2g) cristallise dans l'acétone.

$$F_{\star} 140^{\circ} \quad [\alpha]_{\text{D}} + 121^{\circ} (c = 0,7)$$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3450\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1720\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,93 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,10 ; cyclopropane, $\underline{m}$ à 0,45.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2 = 288,41$

calc. %	C 79,12	H 9,79
tr. %	78,95	9,91

60 Cyclo-3,5 androstane-14 α (H) diol-6 β , 17 ξ

A une solution de 2,45g de 59, dans 100cm³ de méthanol, sont ajoutés peu à peu 2,4g de borohydrure de sodium. Après 12 heures de contact, la mixture est extraite par de l'éther (obtenu 2,5g).

Spectre I. R. : absence de bande C=O.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,80 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,07 ; cyclopropane, $\underline{m}$ à 0,43.

61 Azido-3 β androstane-14 α (H) ène-5 ol-17 ξ

1,7g de 60 sont traités par 40cm³ d'une solution benzénique d'acide azothydrique en présence de 3,5cm³ d'éthérate de trifluorure de bore (cf. préparation de 55).

Le résidu obtenu (1,5g) cristallise dans le méthanol.

F: 138-139°

[α]_D - 36° (c = 0,8)Spectre I. R. : $\nu_{N\equiv N} = 2080\text{cm}^{-1}$; $\nu_{N-N} = 1250\text{cm}^{-1}$; $\nu_{C-OH} = 3170\text{cm}^{-1}$.Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,76, CH₃ 19, s à 1 ; H en 6, m à 5,37.Analyse : C₁₉H₂₉N₃O = 315,45

calc. %	C 72,34	H 9,27	N 13,32	O 5,07
tr. %	72,22	9,56	13,11	5,03

62 Amino-3 β androstane-14 α (H) ène-5 ol-17 ξ

Une solution de 1,3g de 61, dans 150cm³ de tétrahydrofuranne, est traitée par 0,7g d'alumino-hydrure de lithium (cf. préparation de 56).

Le résidu obtenu (1,180g) cristallise dans l'acétate d'éthyle.

F: 150°

[α]_D - 44°Analyse : C₁₉H₃₁NO = 289,45

calc. % (+ 1/2 H ₂ O)	C 76,46	H 10,81	N 4,69
tr. %	76,66	10,88	4,63

63 Diméthylamino-3 β androstane-14 α (H) ène-5 ol-17 ξ

1,03g de 62 sont dissous dans 4cm³ de formaldéhyde et 4cm³ d'acide formique. Le mélange est porté 4 heures au bain-marie bouillant. Après alcalinisation à l'ammoniaque, le milieu réactionnel est extrait par de l'éther. Le résidu cristallin obtenu (1,06g) présente deux taches en CCM.

Le spectre I. R. révèle une estérification partielle.

Le mélange précédent est redissous dans 70cm³ de potasse méthanolique N et abandonné une nuit à la température ambiante. La mixture est alors extraite par de l'éther. Le résidu obtenu (0,980g) cristallise dans l'acétone.

F: 171°

[α]_D - 57° (c = 0,75)Spectre I. R. : $\nu_{C-OH} = 3120\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,75 ; CH₃ 19, s à 0,99 ; N(CH₃)₂ 3 β , s à 2,28 ; H en 6, m à 5,38.

Analyse : C₂₁H₃₅NO = 317,50

calc. %	C 79,44	H 11,11	N 4,41	O 5,04
tr. %	79,28	11,07	4,50	5,28

18 Diméthylamino-3 β androstane-14 α (H) ène-5 one-17

A une solution de 0,880g de 63, dans 100cm³ d'acétone, sont ajoutés 1,5cm³ de réactif de JONES. Après 30 minutes de contact, la mixture est alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite par du chlorure de méthylène.

Le résidu obtenu (0,7g) cristallise dans l'acétone.

$$F=154^{\circ}$$

$$[\alpha]_D + 4^{\circ}$$

Spectre I. R. : $\nu_{C=O} = 1735\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,89 ; CH₃ 19, s à 1 ; N(CH₃)₂ 3 β , s à 2,30 ; H en 6, m à 5,35.

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\Delta\epsilon = 296, 303, 315\text{nm}$; $\Delta\epsilon = +2,93, +3,12, +2,04$.

Analyse : C₂₁H₃₃NO = 315,48

calc. %	C 79,94	H 10,54	N 4,44
tr. %	79,80	10,68	4,24

64 Diméthylamino-3 β nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) one-17A partir de 19

Une solution de 0,1g de diméthylamino-3 β androstane-14 β ène-5 one-17, 19, dans 0,5cm³ de chlorure de méthylène, est ajoutée peu à peu à 0,5cm³ d'acide sulfurique concentré porté à 0°. Le contact est maintenu une heure à 0°.

Le mélange réactionnel est alors versé sur de la glace pilée, puis, après alcalinisation par de l'ammoniaque, extrait par de l'éther. Le solvant, lavé, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu (0,060g) pur en CCM et en chromatographie en phase gazeuse.

A partir de 18

Une solution de 2,8g de diméthylamino-3 β androstane-14 α ène-5 one-17, 18, dans 8,5cm³ de chlorure de méthylène, est ajoutée peu à peu à 8,5cm³ d'acide sulfurique concentré porté à 0°. Le contact est maintenu deux heures à 0°.

L'extraction, effectuée comme précédemment, donne un résidu pesant 2,250g, qui est chromatographié sur 80g d'alumine standard. Les fractions éluées au benzène/chlorure de méthylène (8/2) et chlorure de méthylène pur, homogènes en CCM sont réunies. Elles pèsent 1,75g et ne cristallisent pas dans les solvants usuels.

Spectre I. R. : $\nu_{C=O} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,98 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,89 ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3 β , $\underline{s}$ à 2,28.

Spectre de masse : $\text{M}^+ = 315$ (2,5%) ; pics à m/e 300 (M-15, 7,5%) ; 149 (4,5%) ; 111 (4,5%) ; 84 (12,5%) ; 71 (3,5%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 278, 296, 317 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon = +0,32, +0,28, -0,04$.

65 N-cyano-méthylamino-3 β nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) one-17

A une solution de 2,7g de bromure de cyanogène dans 30cm³ d'éther anhydre portée à 0°, est ajoutée, goutte à goutte, une solution de 1,6g de 64 dans 150cm³ d'éther anhydre. Le contact est maintenu pendant une heure. La mixture est filtrée, puis lavée à l'eau chlorhydrique, l'eau et l'eau ammoniacale. Le solvant, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 1,520g qui est chromatographié sur 45g d'alumine standard. Les fractions éluées au benzène sont pures en CCM et pèsent 1,44g.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2210\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,97 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,92 ; N- CH_3 3 β , $\underline{s}$ à 2,83.

Spectre de masse : $\text{M}^+ = 326$ (6,5%) ; pics à m/e 311 (M-15, 7%) ; 270 (5%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 292, 305 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon = +0,39, +0,23$.

66 N-cyano-méthylamino-3 β nor-19 méthyl-5 β éthylène-dioxy-17 androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9)

A 0,8g de la cétone 65, dissous dans 15cm³ d'éthylène-glycol, sont ajoutés 30mg d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange est porté sur bain d'huile à 80-85° sous un vide de 0,5mm/Hg pendant deux heures.

Le mélange refroidi est alcalinisé par une solution de carbonate de sodium à 10% et extrait par de l'éther. Le résidu obtenu (0,8g) cristallise dans l'acétone.

$F_{\text{D}} = 136^\circ$

$[\alpha]_{\text{D}} + 82^\circ$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2200\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,85 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,92 ; N- CH_3 3 β , $\underline{s}$ à 2,88 ; éthylène-dioxy, $\underline{s}$ à 3,96.

Spectre de masse : $\text{M}^+ = 370$ (1,5%) ; pics à m/e 99 (55%) ; 100 (10%).

Analyse : $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 = 370,52$

calc. %	C 74,55	H 9,25	N 7,56	O 8,64
tr. %	74,11	9,30	7,48	8,75

67 N-cyano-méthylamino-3 β nor-19 méthyl-5 β éthylène dioxy-17 androstane-10 β (H), 14 β (H) diol-8 ξ , 9 ξ

A une solution de 0,5g de 66, dissous dans 15cm³ de benzène anhydre, sont ajoutés 0,5g de tétraoxyde d'osmium dissous dans 5cm³ de benzène anhydre. Le milieu réactionnel, auquel est additionné 10cm³ de pyridine anhydre, est abandonné pendant 90 heures à l'obscurité. Au bout de ce temps, la mixture est tirée à sec, reprise par 200cm³ de dioxanne. Un courant d'hydrogène sulfuré est maintenu à travers la solution pendant trente minutes. Le précipité formé est séparé par filtration. La solution limpide obtenue, évaporée sous pression réduite, laisse un résidu pesant 0,5g qui est repris par du benzène. L'insoluble (0,165g) est pur en CCM et cristallise dans l'acétone.

$$F_{\pm} 208-209^{\circ}$$

$$[\alpha]_D + 63^{\circ} (c = 0,5)$$

Spectre I. R. : $\nu_{C-OH} = 3505, 3440\text{cm}^{-1}$; $\nu_{C=N} = 2210\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,06 ; CH₃ 19, $\underline{s}$ à 1,21 ; N-CH₃ 3 β , $\underline{s}$ à 2,83 ; éthylène-dioxy, $\underline{s}$ à 3,85.

Spectre de masse : M⁺ = 404 (4%) ; pics à m/e 129 (8,5%) ; 100 (3,5%) ; 99 (11,5%) ; 86 (8,5%).

Analyse : C₂₃H₃₆N₂O₄ = 404,53

calc. %	C 68,28	H 8,97	N 6,93	O 15,82
tr. %	68,05	8,89	7,02	16,05

68 N-cyano-méthylamino-3 β nor-19 méthyl-5 β éthylène-dioxy-17 seco-8,9 androstane-10 β (H), 14 β (H) dione-8,9

A une solution de 0,155g du diol 67, dans 20cm³ de chloroforme anhydre, sont ajoutés 0,22g de tétracétate de plomb. Le milieu réactionnel est additionné de 0,5cm³ d'acide acétique mélangé à 10cm³ de chloroforme. Après 2 h. 30 de contact, la réaction est extraite au chloroforme après alcalinisation douce à l'ammoniaque.

Le résidu obtenu (0,15g) cristallise dans l'acétone.

$$F_{\pm} 160-161^{\circ}$$

$$\alpha_D + 20^{\circ}$$

Spectre I. R. (CHCl₃) : $\nu_{C=N} = 2200\text{cm}^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1696\text{cm}^{-1}$

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,11 ; CH₃ 19, $\underline{s}$ à 1,25 ; N-CH₃ 3 β , $\underline{s}$ à 2,88 ; éthylène-dioxy, $\underline{s}$ à 3,90.

Analyse : C₂₃H₃₄N₂O₄ = 402,52

calc. %	C 68,63	H 8,51	N 6,96	O 15,90
tr. %	68,38	8,38	7,04	16,10

69 N-cyano-méthylamino-3 β nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) ol-17 ξ

A une solution de 0,45g de 65, dans 20cm³ de méthanol, sont ajoutés 0,5g de borohydrure de sodium. Le contact est maintenu une nuit à la température ambiante.

Le milieu réactionnel est alors dilué à l'eau et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 0,44g qui cristallise dans l'acétone.

$$F=150^{\circ}$$

$$[\alpha]_D + 59^{\circ}$$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3400\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2210\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH₃ 18, s à 0,88 ; CH₃ 19, s à 0,92 ; N-CH₃ 3 β , s à 2,80.

Analyse : C₂₁H₃₀N₂O = 326,47

calc. %	C 77,25	H 9,26	N 4,90	O 8,58
tr. %	76,90	9,56	5,06	8,61

70 Méthylamino-3 β nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) ol-17 ξ

A 0,52g de 69 sont ajoutés 50cm³ d'une solution de potasse dans l'éthanol à 80%. Le mélange est porté à reflux sous azote pendant 20 heures. Après refroidissement, la mixture est extraite par de l'éther. Le résidu obtenu (0,50g) ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3280\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH₃ 18, s à 0,86 ; CH₃ 19, s à 0,93 ; N-CH₃, s à 2,41.

Spectre de masse : M⁺ = 303 (4%) ; pics à m/e 288 (M-15, 10%) ; 97 (3%) ; 70 (12%).

71 Nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ol-17 ξ one-3

0,44g de 70 conduisent, selon la technique utilisée pour la préparation de 42, à 0,20g de la cétone 71, qui sont chromatographiés sur 6g d'alumine désactivée à 3% d'eau.

Les fractions éluées au mélange benzène/chlorure de méthylène (1/1), homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,15g.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3340\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1715\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH₃ 18, s à 0,97 ; CH₃ 19, s à 0,97 ; O-H, m à 1,62.

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 287, 295, 302 \text{ nm}$; $\Delta\epsilon = + 0,79, + 0,79, + 0,85$.

72 Diméthylamino-3 β androstane one-17

0,35g de 18, dissous dans 20cm³ d'éthanol, sont maintenus sous atmosphère d'hydrogène, en présence de 0,100g de charbon palladié, pendant 24 heures.

Après filtration, le solvant, évaporé sous pression réduite, laisse un résidu (0,34g) qui cristallise dans le mélange acétone/hexane.

$$F: 115^{\circ}$$

$$[\alpha]_D + 48^{\circ} (c = 0,4)$$

Spectre I. R. : $\nu_{C=O} = 1738\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, $\underline{s}$ à 0,85 ; CH₃ 19, $\underline{s}$ à 0,80 ; N(CH₃)₂ 3 β , $\underline{s}$ à 2,27.

Analyse : C₂₁H₃₅NO = 317,50

calc. %	C 79,44	H 11,11	N 4,41
tr. %	79,17	10,83	4,20

74 Nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) dione-3,17

A une solution de 0,08g de 71, dans 10cm³ d'acétone, sont ajoutés 0,15cm³ de réactif de JONES. Après 20 minutes de contact, le milieu est dilué à l'eau et extrait par de l'éther. Le résidu obtenu (0,075g) est purifié par chromatographie sur silice. Les fractions éluées au chlorure de méthylène, homogènes en CCM, ne cristallisent pas dans les solvants usuels.

Spectre I. R. : $\nu_{C=O} = 1715, 1735\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, $\underline{s}$ à 1,02 ; CH₃ 19, $\underline{s}$ à 1,01.

Spectre de masse : M⁺ = 286 (4%) ; pics à m/e 271 (M-15, 1%) ; 216 (17%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 295\text{ nm}$; $\Delta\epsilon = +1,23$.

Dioxime F: 205-207° (acétone) $[\alpha]_D + 118^{\circ} (c = 0,5)$

Analyse : C₁₉H₂₈N₂O₂ = 316,43

calc. %	C 72,11	H 8,92	N 10,11
tr. %	71,84	9,08	10,25

Obtention de 74 à partir de 87

0,280g de méthylamino-3 α nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) one-17, 87, conduisent à 0,045g de la dicétone 74.

SYNTHESE DE LA METHYLAMINO-3 α ANDROSTENE-5 ONE-17, 2075 Ethylène-dioxy-17 androstène-5 ol-3 β

A une solution de 12,5g d'androstène-5 ol-3 β one-17, dans 300cm³ d'éthylène-glycol sont ajoutés 0,55g d'acide p-toluène sulfonique. Le mélange est porté à 85° sous un vide de 0,1mm/Hg pendant 2 heures.

Après alcalinisation par une solution de bicarbonate de sodium, le milieu réactionnel est noyé à l'eau. Le précipité formé est recueilli par filtration et séché. Il pèse 13,2g et cristallise dans l'acétone.

F_z 166°[α]_D - 65° (c = 1,5)Spectre I. R. : $\nu_{\text{C-OH}} = 3280\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH₃ 18, s à 0,88 ; CH₃ 19, s à 1,03 ; -O-(CH₂)₂-O-, s à 3,93 ;
H en 6, m à 5,41.

Analyse : C₂₁H₃₂O₃ = 332,47

calc. %	C 75,86	H 9,70	O 14,44
tr. %	75,55	10,07	14,82

76 Tosyloxy-3 β éthylène-dioxy-17 androstène-5

A une solution de 11,9g de 75, dans 50cm³ de pyridine, sont ajoutés 11g de chlorure de tosyloxy. Après une nuit de contact à la température ambiante, le milieu réactionnel est extrait à l'éther. Le résidu obtenu (17g) cristallise dans l'acétone.

F_z 139-140°[α]_D - 48°Spectre I. R. : $\nu = 1600, 1180, 1175, 940, 865\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH₃ 18, s à 0,86 ; CH₃ 19, s à 0,99 ; -O-(CH₂)₂-O-, s à 3,91 ; H en 6, m à 5,35 ; benzène para-dibsubstitué : CH₃, s à 2,47 ; 4H, 2d à 7,41 et 7,90 (J=8).

Analyse : C₂₈H₃₈O₅S = 486,58

calc. %	C 69,11	H 7,87	O 16,40
tr. %	69,10	7,97	16,64

77 Azido-3 α éthylène-dioxy-17 androstène-5

A une solution de 17g de 76, dans 500cm³ d'hexaméthylphosphotriamide, sont ajoutés 20g d'azohydrate de sodium. Le mélange est porté 4 heures à 100°. Le milieu réactionnel est alors dilué à l'eau. Le précipité cristallin obtenu est séparé par filtration, lavé et séché. Il pèse 12g et cristallise dans l'acétone.

F = 109°

[α]_D - 27°

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2100\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, s à 0,87 ; CH_3 19, s à 1,03 ; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, s à 3,92 ; H en 6, m à 5,45.

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3 = 357,48$

calc. %	C 70,55	H 8,74	N 11,76	O 8,95
tr. %	70,69	8,71	11,55	8,74

78 Amino-3 α éthylène-dioxy-17 androstène-5

A une solution de 12g de 77, dans 1200cm^3 d'éther anhydre, sont ajoutés peu à peu 3g d'alumino-hydrure de lithium. La mixture est laissée, sous agitation, une nuit à la température ambiante. L'extraction, effectuée selon la technique habituelle (cf. préparation de 56), conduit à un résidu (11g) qui cristallise dans l'acétate d'éthyle.

$F_z 145^\circ$

$[\alpha]_D - 64^\circ$

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, s à 0,88 ; CH_3 19, s à 1,03 ; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, s à 3,93 ; H en 6, m à 5,40.

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N} = 331,48$

calc. %	C 76,09	H 10,03	N 4,23
tr. %	76,25	9,91	4,30

79 Amino-3 α androstène-5 one-17

0,25g de 78 sont traités par 20cm^3 de méthanol chlorhydrique à 10%. Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure et demie. Après refroidissement, la mixture est alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite par du chlorure de méthylène. Le résidu obtenu (0,22g) cristallise dans l'acétate d'éthyle.

$F_z 178-179^\circ$

$[\alpha]_D - 5^\circ$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, s à 0,90 ; CH_3 19, s à 1,05 ; H en 6, m à 5,38.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ON} = 287,43$

calc. %	C 79,39	H 10,17	N 4,87
tr. %	79,53	10,05	4,70

80 N-carboéthoxyamino-3 α éthylène-dioxy-17 androstène-5

7,9g de 78, traités par 2,5cm³ de chloroformiate d'éthyle (cf. préparation de 36), conduisent à 9,4g de 80.

$$F=126-127^{\circ} \text{ (acétone)} \quad [\alpha]_D - 66^{\circ} \text{ (c = 1,7)}$$

Spectre I.R. : $\nu = 1715, 1220\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH₃ 18, s à 0,87 ; CH₃ 19, s à 1,03 ; -O-(CH₂)₂-O-, s à 3,88 ; H en 6, m à 5,35 ; carboéthoxy : CH₃, t à 1,25 (J=7), CH₂, q à 4,10 (J=7).

Analyse : C₂₄H₃₇O₄N = 403,54

calc. %	C 71,43	H 9,24	N 15,86	O 3,47
tr. %	71,19	9,35	15,60	3,65

81 Méthylamino-3 α éthylène-dioxy-17 androstène-5

A une solution de 8,9g de 80, dans 600cm³ de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés peu à peu 4g d'alumino-hydrure de lithium. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. L'extraction, effectuée selon la technique habituelle (cf. obtention de 56), conduit à un résidu cristallin (8,5g) qui est purifié par passage sur 250g d'alumine standard. Les fractions éluées au benzène et benzène/éther (1/1), homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 7,4g et cristallisent dans l'acétone.

$$F=82-85^{\circ} \quad [\alpha]_D - 52^{\circ}$$

Spectre de R.M.N. : CH₃ 18, s à 0,86 ; CH₃ 19, s à 1,04 ; N-CH₃, s à 2,37 ; -O-(CH₂)₂-O-, s à 3,90 ; H en 6, m à 5,35.

Analyse : C₂₂H₃₅O₂N = 345,51

calc. %	C 76,47	H 10,21	N 9,26	O 4,05
tr. %	76,70	10,15	9,14	4,32

20 Méthylamino-3 α androstène-5 one-17

0,31g de 81, traités par 30cm³ de méthanol chlorhydrique à 10% (cf. préparation de 79), conduisent à 0,26g de la cétone 20.

$$F=142^{\circ} \text{ (acétone)} \quad [\alpha]_D + 8^{\circ} \text{ (c = 1,5)}$$

Spectre I.R. : $\nu_{C=O} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,88 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,05 ; N-CH_3 , $\underline{s}$ à 2,35 ; H en 6, $\underline{m}$ à 5,34.

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{ON}$ = 301,46

calc. %	C 79,67	H 10,37	N 4,65	O 5,31
tr. %	79,48	10,21	4,86	5,55

87 Méthylamino-3 α nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) one-17

88 Méthylamino-3 α nor-19 méthyl-5 β androstène-8(14) one-17

Une solution de 3,6g de 81, dans 11cm³ de chlorure de méthylène sec, est ajoutée peu à peu à 11cm³ d'acide sulfurique concentré, porté à 0°. Le contact est maintenu sous agitation magnétique pendant une heure. Le mélange est alors versé sur de la glace pilée, puis alcalinisé par de l'ammoniaque. La mixture est extraite par du chlorure de méthylène. Le résidu obtenu (2,6g) présente deux pics en CPV (colonne SE 30 ; 4' 1/8" ; température colonne 200° ; injecteur 240°, détecteur 250° ; pression N₂ : 2kg ; H₂ : 1kg).

Le produit de la réaction est chromatographié sur 50 fois son poids d'alumine désactivée à 3% d'eau.

Eluant	Fractions	Poids	
Benzène	7 - 19	0,640g	<u>88</u>
Benzène/CH ₂ Cl ₂ (4/1)	20 - 26		
Benzène/CH ₂ Cl ₂ (1/1)	27 - 32	0,770g	
CH ₂ Cl ₂	33 - 43	0,520g	<u>87</u>

Dérivé 87

Les fractions 33 - 43, pures en CCM et CPV (temps de rétention : 15,7 minutes) cristallisent dans l'hexane.

F_s 82-83°

$\alpha_D + 195^\circ$ (c = 0,8)

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 1,01 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,05 ; N-CH_3 3 α , $\underline{s}$ à 2,39.

Spectre de masse : $M^+ = 301$ (6%) ; pics à m/e 286 (M-15, 6%) ; 270 (1%) ; 216 (2%) ; 105 (2%) ; 97 (5%) ; 70 (20%) ; 57 (2%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 288, 298, 308$ et 320 nm ; $\Delta\epsilon = + 1,20, + 1,67, + 1,75, + 1,16$.

Analyse : $C_{20}H_{31}ON = 301,46$

calc. %	C 79,67	H 10,37	N 4,65
tr. %	79,80	10,47	4,35

Chlorhydrate de 87

Spectre de R. M. N. (CF_3COOH) : CH_3 18, s à 0,62 ; CH_3 19, s à 0,70 ; N- CH_3 , t à 2,40 ; H en 3, m de 2,75 à 3,15.

Dérivé 88

Les fractions 7 à 19, homogènes en CCM et CPV (temps de rétention : 22,7 minutes) cristallisent dans l'acétone.

$F = 98-100^\circ$

$[\alpha]_D + 32^\circ$ ($c = 0,6$)

Spectre I. R. : $\nu_{C=O} = 1740\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, s à 0,94 ; CH_3 19, s à 0,80 ; N- CH_3 3 α , s à 2,44.

Spectre de masse : $M^+ = 301$ (5%) ; pics à m/e 270 (9,5%) ; 229 (4%) ; 97 (2,5%) ; 91 (3,5%) ; 70 (7%) ; 57 (2,5%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 287, 318$ nm ; $\Delta\epsilon = + 0,38, - 0,23$.

Analyse : $C_{20}H_{31}ON = 301,46$

calc. %	C 79,67	H 10,37	N 4,65
tr. %	79,43	10,50	4,78

Etude du temps de réaction

Une solution de 0,2g de 81, dans $0,6\text{cm}^3$ de chlorure de méthylène est ajoutée peu à peu à $0,6\text{cm}^3$ d'acide sulfurique concentré, porté à 0° . Le contact est maintenu pendant 2 h., 4 h., 6 h. et 20 h. Les extractions sont effectuées comme précédemment. Les résidus isolés dans les quatre cas (0,13 à 0,15g) sont identiques à celui obtenu, après une heure de réaction. L'étude par R. M. N., CPV montre qu'il est constitué de 45% de 88 et 55% de 87.

Etude de l'équilibre

- 0,09g de 88 sont traités par $0,3\text{cm}^3$ d'acide sulfurique concentré pendant une heure. L'extractum pèse 0,07g et est constitué de 55% de 87 et 45% de 88.

- 0,1g de 87 sont traités par 0,3cm³ d'acide sulfurique concentré. L'extractum pèse 0,075g et est constitué de 55% de 87 et 45% de 88.

82 Acétylméthylamino-3 α éthylène-dioxy-17 androstène-5

0,09g de 81 sont traités pendant 2 heures par 0,4cm³ d'anhydride acétique. Après neutralisation, l'extraction par du chlorure de méthylène donne 0,097g de 82.

F: 129-130° (acétone)

Spectre I. R. : $\nu_{\text{N-CO}} = 1645\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,88 ; CH₃ 19, s à 1,02 ; COCH₃, s à 2,07 ; -O-(CH₂)₂-O-,
s à 3,89 ; N-CH₃, s à 2,97 ; H en 6, m à 5,42.

Spectre de masse : M⁺ = 387 (0,5%) ; pics à m/e 314 (M-73, 16%) ; 99 (7,5%) ; 74 (4%).

Analyse : C₂₄H₃₇NO₃ = 387,54

calc. %	C 74,38	H 9,62	N 3,61
tr. %	74,62	9,50	3,40

83 Acétylméthylamino-3 α , nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) one-17

Une solution de 0,1g de 87, dans 0,4cm³ d'anhydride acétique, est abandonné 2 h. à la température ambiante. Le mélange est alors neutralisé par de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène. Le résidu obtenu (0,090g) ne cristallise pas dans les solvants habituels.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1740\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{COCH}_3} = 1640\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 1,06 ; CH₃ 19, s à 1,09 ; CO-CH₃, pseudo d à 2,08 (J=2) ;
N-CH₃, s à 2,68.

84 Acétylméthylamino-3 α nor-19 méthyl-5 β androstène-8(14) one-17

0,1g de 88, traité par 0,4cm³ d'anhydride acétique, comme ci-dessus, conduit à 0,11g du dérivé acétylé 84.

F: 173-175° (acétone) $[\alpha]_{\text{D}} + 32^\circ$ (c = 0,6)

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1740\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{COCH}_3} = 1635\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 18, s à 0,95 ; CH₃ 19, s à 0,89 ; -CO-CH₃, pseudo d à 2,09 (J=2) ;
N-CH₃, s à 2,83.

Spectre de masse : $M^+ = 343$ (6%) ; pics à m/e 270 (6%) ; 74 (5%).

Analyse : $C_{22}H_{33}NO_2 = 343,49$

calc. %	C 76,92	H 9,68	N 4,08
tr. %	77,15	9,60	3,95

85 Acétylméthylamino-3 α nor-19 méthyl-5 β éthylène-dioxy-17 androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9)

0,07g de 83 sont traités par 3cm³ d'éthylène glycol et 0,005g d'acide p-toluène sulfonique (cf. préparation de 75). Le résidu obtenu, pesant 0,07g, est chromatographié sur 3g d'alumine. Les fractions éluées au mélange benzène/chlorure de méthylène (9/1) sont homogènes en CCM et pèsent 0,06g.

Spectre I. R. : $\nu_{COCH_3} = 1635cm^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,87 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,08 ; $COCH_3$, pseudo $\underline{d}$ à 2,05 ($J=2$) ; $N-CH_3$, $\underline{s}$ à 2,71 ; $-O-(CH_2)_2-O-$, $\underline{s}$ à 3,88.

Spectre de masse : $M^+ = 387$ (3%) ; pics à m/e 100 (6,5%) ; 99 (45%) ; 74 (6,5%).

86 Acétylméthylamino-3 α nor-19 méthyl-5 β éthylène-dioxy-17 androstène-8(14)

0,06g de 84 sont traités par 2cm³ d'éthylène-glycol et 0,005g d'acide p-toluène sulfonique (cf. préparation de 75). Le résidu obtenu (0,055g) est chromatographié sur 2g d'alumine standard. Les fractions éluées au mélange benzène/chlorure de méthylène (1/9), homogènes en CCM, sont réunies ; elles pèsent 0,030g.

Spectre I. R. : $\nu_{COCH_3} = 1635cm^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,79 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,87 ; $-CO-CH_3-$, pseudo $\underline{d}$ à 2,10 ($J=2$) ; $N-CH_3$, $\underline{s}$ à 2,83 ; $-O-(CH_2)_2-O-$, $\underline{s}$ à 3,90.

Spectre de masse : $M^+ = 387$ (6%) ; pics à m/e 314 ($M-73$, 7%) ; 270 (4%) ; 141 (6%) ; 100 (2,5%) ; 99 (7,5%) ; 74 (2,5%).

89 Méthylamino-3 α nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9)

A 0,2g de 87 sont ajoutés 1cm³ d'hydrate d'hydrazine et 1,5g de pastilles de potasse dissous dans 10cm³ d'éthylène glycol. La mixture est portée à 150-160°, sous réfrigérant, pendant une heure, puis une heure à la même température sans réfrigérant et, enfin, pendant 16 heures à reflux sous azote. Le mélange est extrait par du chlorure de méthylène.

Le résidu obtenu (0,15g) est chromatographié sur 5g d'alumine désactivée à 3% d'eau. Les fractions éluées au benzène, homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,086g.

Spectre I. R. : absence de bande C=O.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,94 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,97 ; N- CH_3 , $\underline{s}$ à 2,38.

90 Nor-19 méthyl-5 β androstane-10 β (H), 14 β (H) ène-8(9) one-3

0,085g de 89 conduisent, selon la technique utilisée pour préparer 42, à un résidu (0,070g) qui est purifié par chromatographie sur 2g d'alumine standard. Les fractions éluées au chlorure de méthylène, homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,055g et cristallisent dans l'éther de pétrole.

F 56-58°

$[\alpha]_D + 89^\circ$ (c = 0,7)

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1720\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,98 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,96.

Spectre de masse : $\text{M}^+ = 272$ (4%) ; pics à m/e 239 (2,5%) ; 202 (8%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 288, 294, 302$ et 312 nm ; $\Delta\epsilon = + 0,43, + 0,53, + 0,53, + 0,32$.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O} = 272,41$

calc. %	C 83,77	H 10,36
tr. %	83,62	10,45

91 Méthylamino-3 α nor-19 méthyl-5 β androstane-10 α (H) ène-8(14)

0,2g de 88, traités selon la technique utilisée pour préparer 89, conduisent à 0,170g de 91 qui sont purifiés par chromatographie sur 5g d'alumine standard. Les fractions éluées au mélange éther de pétrole/benzène (1/1), homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,105g.

Spectre I. R. : absence de bande C=O.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,87 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,77 ; N- CH_3 , $\underline{s}$ à 2,42.

92 Nor-19 méthyl-5 β androstane-10 α (H) ène-8(14) one-3

0,105g de 91, traités selon la technique utilisée pour préparer 42, conduisent à un résidu pesant 0,088g qui est purifié par chromatographie sur 2,7g d'alumine standard.

Les fractions éluées au benzène, homogènes en CCM, sont réunies ; elles pèsent 0,045g et ne cristallisent pas dans les solvants usuels.

Spectre I. R. : $\nu_{C=O} = 1715\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,90 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,74.

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : $\lambda = 294,302\text{nm}$; $\Delta\epsilon = -1,09, -1,04$.

Spectre de masse : $M^+ = 272$ (3,5%) ; pics à m/e 257 (M-15, 4%).

93 Ethylène-dioxy-3 nor-19 méthyl-5 β androstane-10 α (H) ène-8(14)

0,130g de 92, traités par 5cm^3 d'éthylène glycol et 0,005g d'acide p-toluène sulfonique (cf. préparation de 75), conduisent à 0,154g de 93, qui sont purifiés par chromatographie sur 5g d'alumine standard. Les fractions éluées à l'éther de pétrole, homogènes en CCM, sont réunies ; elles pèsent 0,117g et cristallisent dans l'acétone.

$F_{\pm} 94^\circ$ $[\alpha]_D - 10^\circ$ ($c = 0,7$)

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,88 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,88 ; $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $\underline{m}$ à 3,90.

Spectre de masse : $M^+ = 316$ (6,5%) ; pics à m/e 255 (10%) ; 126 (0,5%) ; 99 (6,5%).

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2 = 316,47$

calc. %	C 79,70	H 10,19
tr. %	79,52	10,28

94 Bromo-2 α éthylène-dioxy-3 nor-19 méthyl-5 β androstane-10 α (H) ène-8(14)

A une solution de 0,090g de 93 dans 3cm^3 de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés 0,105g de réactif de JACQUES (56). Le contact est maintenu pendant 1 h. 30 et la mixture extraite par de l'éther. Le résidu obtenu (0,116g) est chromatographié sur 4g d'alumine standard.

Les fractions éluées à l'éther de pétrole, homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,065g et cristallisent dans le mélange méthanol/éther.

$F_{\pm} 125-127^\circ$ $[\alpha]_D - 60^\circ$ ($c = 0,5$)

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,88 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,92 ; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $\underline{s}$ à 3,98 ; H en 2, $\underline{m}$ (à allure de q) centré à 4,31.

Spectre de masse : $M^+ = 395$ (0,5%) ; pics à m/e 314 (M-81, 9,5%) ; 126 (7,5%) ; 99 (5%).

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Br} = 395,31$

calc. %	C 63,80	H 7,90	O 8,09
tr. %	63,62	8,01	8,23

SYNTHESE DU DIMETHYLAMINO-3 β CONANENE-4102 Oxime de la conanène-4 one-3

6g de conanène-4 one-3 sont traités par 350cm³ d'une solution d'acétate d'hydroxylamine dans le méthanol (acétate de Na 26,6g ; chlorhydrate d'hydroxylamine 17,5g ; méthanol 350cm³). Après 3 heures de contact au bain-marie bouillant, le mélange est alcalinisé et extrait par du chlorure de méthylène.

On obtient 6,1g d'oxime 102 qui cristallise dans le méthanol.

$$F \ 225^{\circ} \text{ (litt. } F \ 225^{\circ} \text{ (84))} \quad [\alpha]_D + 190^{\circ} \text{ (méthanol)}$$

103 Amino-3 ξ conanène-4

A une solution de 0,97g d'oxime 102 dans 70cm³ de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés peu à peu 0,9g d'alumino-hydrure de lithium. Le mélange est porté 5 h. à reflux. L'extraction habituelle conduit à un résidu (0,86g) qui présente deux taches en CCM.

104 N-carboéthoxyamino-3 β conanène-4

1,65g d'amino-3 ξ conanène-4, traités par 0,4cm³ de chloroformiate d'éthyle (cf. préparation de 36) conduisent à un résidu (1,8g) qui est chromatographié sur 60g d'alumine désactivée à 3% d'eau.

Les fractions éluées au benzène, homogènes en CCM, sont réunies ; elles pèsent 0,95g et cristallisent dans l'acétate d'éthyle.

$$F_z 166^{\circ} \quad [\alpha]_D + 49^{\circ}$$

Spectre I. R. : $\nu = 1725\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, s à 0,98 ; CH₃ 21, d à 1,04 (J=6) ; N-CH₃, s à 2,22 ; carboéthoxy : CH₃, t à 1,25 (J=7) ; CH₂, q à 4,14 (J=7) ; H en 4, m à 5,27.

Spectre de masse : M⁺ = 400 (2%) ; pics à m/e 385 (M-15, 14%) ; 71 (25%).

Analyse : C₂₅H₄₀O₂N₂ = 400,59

calc. %	C 74,95	H 10,07	N 6,99
tr. %	74,40	10,08	6,87

105 Méthylamino-3 β conanène-4

A une solution de 1g de 104 dans 100cm³ de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés peu à peu 0,5g d'alumino-hydrure de lithium. Le mélange est porté 5 h. à reflux. L'extraction habituelle donne un résidu (0,8g) qui est chromatographié sur 24g d'alumine désactivée à 3% d'eau.

Les fractions éluées au benzène et au mélange benzène/éther (1/1), homogènes en CCM, sont réunies ; elles pèsent 0,20g.

Spectre de R.M.N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,98 ; CH_3 21, $\underline{d}$ à 1,03 ($J=6$) ; N-CH_3 en 20, $\underline{s}$ à 2,20 ; N-CH_3 en 3, $\underline{s}$ à 2,44 ; H en 4, $\underline{m}$ à 5,27.

Spectre de masse : $M^+ = 342$ (7%) ; pics à m/e 327 ($M-15$, 14%) ; 71 (21%) ; 56 (3,5%).

100 Diméthylamino-3 β conanène-4

0,18g de 105, traités par 0,1cm³ de chloroformiate d'éthyle donnent 0,20g de N-carboéthoxyméthylamino-3 β conanène-4, 106,

Spectre I.R. : $\nu = 1750, 1700\text{cm}^{-1}$.

0,20g de 106, réduits selon la technique habituelle (cf. préparation de 105) conduisent à 0,16g de 100, qui sont purifiés par passage sur 5g d'alumine désactivée à 3% d'eau.

Les fractions éluées au benzène, homogènes en CCM, sont réunies ; elles pèsent 0,112g et cristallisent dans l'hexane.

$F_{82} - 84^\circ$

$[\alpha]_D + 81^\circ$ ($c = 0,5$)

Spectre de R.M.N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,97 ; CH_3 21, $\underline{d}$ à 1,03 ($J=6$) ; N-CH_3 en 20, $\underline{s}$ à 2,20 ; $\text{N-(CH}_3)_2$ en 3 β , $\underline{s}$ à 2,27 ; CH_2 18, syst. A/B, $\underline{d}$ à 1,86 ($J=10$), $\underline{d}$ à 3,02 ($J=10$) ; H en 4, $\underline{m}$ à 5,27.

Spectre de masse : $M^+ = 356$ (3,5%) ; pics à m/e 341, ($M-15$, 2,5%) ; 97 (3%) ; 84 (3,5%) ; (81, 4,5%) ; 97 (3%).

Analyse : $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2 = 356,58$

calc. %	C 80,83	H 11,31	N 7,86
tr. %	80,69	11,45	7,95

107 Diméthylamino-3 β prégnène-4 one-20

A une solution de 0,5g de diméthylamino-3 β prégnène-5 one-20, dans 2cm³ de méthanol portés à 0°, sont ajoutés peu à peu 2,5cm³ d'acide sulfurique concentré. Le contact est maintenu pendant 4 heures à 0°. La mixture est alors jetée sur de la glace pilée, alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite par de l'éther. Le solvant, lavé, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu cristallin pesant 0,480g, qui présente deux taches en CCM. Le mélange ne peut être séparé par chromatographie sur silice. Par cristallisations successives dans l'acétone, 0,310g de diméthylamino-3 β prégnène-5 one-20 sont isolés.

Les eaux-mères renferment 95% de 107 qui présente les données spectrales suivantes :

Spectre I.R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1705\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R.M.N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,64 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,02 ; CO-CH_3 , $\underline{s}$ à 2,12 ; $\text{N-(CH}_3)_2$, $\underline{s}$ à 2,30 ; H en 4, $\underline{m}$ centré à 5,19.

Spectre de masse : $\text{M}^+ = 343$ (4,5%) ; pics à m/e 328 (M-15, 1,5%) ; 97 (5%) ; 84 (17%) ; 81 (5,5%) ; 71 (1,5%) ; 43 (5%).

108 Diméthylamino-3 β méthyl-10 ξ abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) nor-18 méthyl-14 β prégnène-13(17) one-20

A une solution de 2g de diméthylamino-3 β prégnène-5 one-20 dans 4cm³ d'acide acétique portée à 0°, est ajouté en 30 minutes 10cm³ d'acide sulfurique concentré. Le contact est maintenu pendant 3 heures et demie. Le milieu réactionnel est alors versé sur de la glace pilée, puis alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé, séché et évaporé sous pression réduite, laisse un résidu pesant 1,80g et présentant trois taches en CCM.

Le produit de la réaction est chromatographié sur 60g de silice.

Eluant	Fractions	Poids	
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1)			
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2)	1 - 13	0,025	
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2)	14 - 15	0,070	<u>26</u>
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5)	16 - 17	0,285	
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5)	18	0,070	<u>108</u>
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5)	19 - 25	0,271	
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5)	26 - 33	0,233	<u>107</u> + <u>16</u>
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10)	34 - 52	0,428	
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (80/20)	53 - 56	0,130	<u>27</u>
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (80/20/1)	57 - 63	0,250	

Les fractions 14 et 15 cristallisent dans l'acétone et présentent les constantes décrites pour le diméthylamino-3 β bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β prégnane-10 α (H) ène-13 one-20, 26.

La fraction 18, 108, pure en R.M.N. et en CPV (colonne SE 30, 3%, 2' 1/8" ; températures de la colonne : 190°, injecteur : 245° ; détecteur : 250° ; temps de la rétention : 18' 30") ne cristallise pas dans les solvants usuels.

Spectre I.R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1680, 1657, 1620\text{ cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, s à 0,97 ; CH_3 19, d à 0,955 ($J=5$) ; $\text{CO}-\text{CH}_3$, s à 2,22 ; $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$, s à 2,31.

Spectre de masse : $M^+ = 343$ (10,5%) ; pics à m/e 314 (3,5%) ; 138 (3,5%) ; 125 (1%) ; 84 (25,5%) ; 83 (6,5%) ; 71 (5%) ; 58 (3,5%) ; 43 (5,5%).

Les fractions 26-33 sont constituées d'un mélange de 107 et de 16 qui ne peut être séparé.

Les fractions 53-56 cristallisent dans l'hexane et présentent les constantes décrites pour le diméthylamino-3 β bis, nor-18, 19 diméthyl-5 β , 14 β prégnane-10 β ène-13 one-20, 27.

110 Diméthylamino-3 α méthyl-10 ξ abeo-1 (10 $\rightarrow$ 5) androstane-14 β (H) ène-8(9) one-17

109 Diméthylamino-3 β androstène-4(5) one-17

A une solution de 5g de diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, 18, dans 10cm³ de CH_3COOH , portée à 0°, sont ajoutés, en 30 minutes, 25cm³ d'acide sulfurique concentré. Le contact est ensuite maintenu pendant 3 heures et demie. Le milieu réactionnel est alors versé sur de la glace pilée, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther.

Le résidu obtenu (4,5g), qui présente trois taches en CCM, est chromatographié sur 200g de silice.

Dérivé 110

Les fractions 23-25, éluées au mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5), homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,810g. Elles présentent trois pics en CPV (colonne SE 30, 3%, 2' 1/8" ; températures : colonne : 200° ; injecteur : 230° ; détecteur : 250°, pression azote : 2kg).

- temps de rétention :	3' 30	<u>111</u>
- temps de rétention :	4' 30	<u>110</u>
- temps de rétention :	7' 30	<u>18</u>

Les fractions 23-25 sont cristallisées deux fois dans l'acétone : 0,200g de 18 sont obtenus.

Par cristallisations successives dans l'hexane, 0,055g de 110, purs en CPV, sont isolés.

F: 76-80°

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1735\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, s à 1 ; CH_3 19, d à 0,94 ($J=6$) ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ en 3, s à 2,24.

Spectre de masse : $M^+ = 315$ (6%) ; pics à m/e 229 (7%) ; 125 (6,5%) ; 84 (26%) ; 71 (7%).

Courbe d'absorption dichroïque circulaire : λ 297 nm ; $\Delta\epsilon = +1,00$.

Dérivé 109

Les fractions 45-48, éluées au mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10), sont pures en CCM et CPV temps de rétention : 6' 30"). Réunies, elles pèsent 0,40g et cristallisent dans l'acétone.

$F: 153^\circ$

$[\alpha]_D + 97^\circ$ ($c = 0,6$)

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1735\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 18, $\underline{s}$ à 0,89 ; CH_3 19, $\underline{s}$ à 1,05 ; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\underline{s}$ à 2,28 ; H en 4, $\underline{m}$ centré à 5,31.

Spectre de masse : $M^+ = 315$ (11%) ; pics à m/e 300 ($M-15$, 3,5%) ; 97 (8,5%) ; 84 (11,5%) ; 81 (12%).

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO} = 315,48$

calc. %	C 79,94	H 10,54	N 4,44	O 5,07
tr. %	79,62	10,46	4,58	5,17

*DEGRADATION DE L'ISOCONESSINE

112 Nor-19 méthyl-5 β N-déméthylconane-10 β (H) diène-8,20(N) one-3

20,5g d'iso-isoconessimine, préparée selon la technique décrite par DEVISSAGUET (16), conduisent à 16,9g de 112 (cf. préparation de 42), qui sont purifiés par chromatographie sur 500g d'alumine désactivée à 3% d'eau. Les fractions éluées au benzène (13,5g) sont homogènes en CCM.

Spectre I. R. : $\nu_{\text{C=O}} = 1715\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1650\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH_3 19, $\underline{s}$ à 0,99 ; CH_3 21, $\underline{t}$ à 1,95 ($J=1,5$) dédoublé ($J=0,5$) ; CH_2 18, quintuplet à 3,60 ($J=1,5$).

113 Ethylène-dioxy-3 nor-19 méthyl-5 β N-déméthylconane-10 β (H) diène-8,20(N)

5g de 112, traités par 125cm^3 d'éthylène glycol et 3,35g d'acide p-toluène sulfonique selon la technique habituelle (cf. préparation de 75), conduisent à un résidu (4,8g) homogène en CCM et présentant une légère absorption en I. R. à 1715cm^{-1} .

- Nous remercions P. MILLIET qui nous a aimablement communiqué la technique utilisée.

L'extractum précédent est redissous dans 200cm³ d'une solution méthanolique d'acétate d'hydroxylamine et le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. L'extraction par du chlorure de méthylène conduit à un résidu (4,9g) qui est chromatographié sur 150g d'alumine standard.

Les fractions éluées au benzène et benzène/chlorure de méthylène (1/1) sont réunies. Elles pèsent 3,95g et cristallisent dans l'acétone.

$$F=121^{\circ}$$

$$[\alpha]_D + 90^{\circ}$$

Spectre I. R. : $\nu_{\text{-O(CH}_2\text{)}_2\text{-O}} = 930, 950, 1090 \text{ et } 1115\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1650\text{cm}^{-1}$.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, s à 0,92 ; CH₃ 21, t à 1,92 (J=1,5), dédoublé (J=0,5) ; CH₂ 18, quintuplet à 3,59 (J=1,5) ; -O-(CH₂)₂-O, s à 3,92

Spectre de masse : M⁺ = 355 (5%) ; pics à m/e 241 (13%) ; 126 (4,5%) ; 99 (10%).

Analyse : C₂₃H₃₃NO₂ = 355,50

calc. %	C 77,70	H 9,36	N 3,94	O 9,00
tr. %	77,98	9,48	3,74	9,10

114 Ethylène-dioxy-3 nor-19 méthyl-5β oxydo-20(N) N-déméthylconane-10β(H) ène-8(9)

A 0,30g de 113, dissous dans 10cm³ de chlorure de méthylène sec, sont ajoutés 0,166g (1,05 mole) d'acide p-nitroperbenzoïque. Le contact est maintenu 15 minutes. Après dilution par du chlorure de méthylène et lavage au carbonate de sodium 10%, le solvant est séché et évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu (0,280g) est chromatographié sur 9g de silice. Les fractions éluées au chlorure de méthylène (0,120g) cristallisent dans l'acétone.

$$F=157-158^{\circ}$$

$$[\alpha]_D + 71^{\circ}$$

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, s à 0,91 ; CH₃ 21, s à 1,66 ; CH₂ 18, syst. A/B : 2d à 2,93 (J=15) et 3,30 (J=15) ; -O-(CH₂)₂-O, s à 3,92.

Spectre de masse : M⁺ = 371 (3%) ; pics à m/e 355 (1%) ; 257 (3%) ; 241 (3%) ; 126 (6,5%) ; 99 (9%).

Analyse : C₂₃H₃₃NO₃ = 371,50

calc. %	C 74,36	H 8,95	N 3,77	O 12,92
tr. %	74,38	8,91	3,50	13,16

115 Ethylène-dioxy-3 nor-19 méthyl-5 β dioximo-18,20 prégnane-10 β (H) ène-8(9)

Une solution de 0,97g de 114 dans 60cm³ de potasse méthanolique à 10% est portée 1 h. 30 à reflux. Après dilution à l'eau, l'extraction par de l'éther conduit à un résidu (0,81g) qui est redissous dans 25cm³ de pyridine et additionné de 0,70g de chlorhydrate d'hydroxylamine. Après une nuit de contact à la température ambiante, la mixture est extraite par du chlorure de méthylène. L'extractum obtenu (0,60g) est chromatographié sur 18g de silice. Les fractions éluées au chlorure de méthylène/méthanol (99/1), homogènes en CCM, sont réunies. Elles pèsent 0,50g et cristallisent dans l'éther/hexane. Les isomères syn et anti ne peuvent être séparés.

F_r 110-120°

Spectre I. R. : ν = 3220, 1630cm⁻¹.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, s à 0,85 ; CH₃ 21, pseudo s à 2,03 ; -O-(CH₂)₂-O, s à 3,92.

Spectre de masse : M⁺ = 402 (0,5%) ; pics à m/e 385 (0,5%) ; 368 (1%) ; 126 (1%) ; 99 (2%).

116 Ethylène-dioxy-3 bis,nor-18,19 méthyl-5 β cyano-13 β acétyloximo-20 prégnane-10 β (H) ène-8(9)

Une solution de 0,46g de 115 dans 9cm³ d'anhydride acétique est portée 1 h. 30 au bain-marie bouillant. Après dilution à l'eau, l'extraction par de l'éther donne un résidu (0,40g) qui est chromatographié sur 12g d'alumine standard. Les fractions éluées au benzène (0,147g), homogènes en CCM, ne cristallisent pas dans les solvants usuels.

Spectre I. R. : $\nu_{C\equiv N}$ = 2230cm⁻¹ ; ν_{OCOCH_3} = 1770, 1200cm⁻¹.

Spectre de R. M. N. : CH₃ 19, s à 0,90 ; CH₃ 21, s à 2,14 ; COCH₃, s à 2,19 ; -O-(CH₂)₂-O, s à 3,92.

Spectre de masse : M⁺ = 453 (2%).

Il a été impossible de saponifier 116 sans toucher à la fonction nitrile.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, l'étude systématique de la transposition acido-catalysée des amino-3 Δ_5 stéroïdes a été effectuée par action soit de l'acide sulfurique concentré, soit du mélange acide acétique/acide sulfurique. L'étude a porté sur :

- le diméthylamino-3 β cholestène-5
- les méthyl- et diméthylamino-3 β prégnène-5 one-20 (holaphylline et méthylholaphylline)
- l'amino-3 α prégnène-5 one-20
- le diméthylamino-3 β androstène-5
- les deux diméthylamino-3 β androstène-5 one-17, épimères en 14
- la méthylamino-3 α androstène-5 one-17
- le méthylamino-3 α conanène-5

Les structures des produits transposés ont été déterminées par dégradation et corrélations chimiques. Les stéréochimies et les conformations ont été particulièrement étudiées grâce aux techniques de R. M. N. et d'absorption dichroïque circulaire.

Ce travail constitue un nouvel exemple d'isomérisation de double liaison, qui se distingue des résultats connus, par la stéréochimie des produits transposés obtenus et par la formation, dans deux cas, de deux dérivés en équilibre thermodynamique.

L'interprétation des faits expérimentaux a conduit à généraliser les théories concernant les transpositions acido-catalysées et à proposer le terme d' "isomérisation spinale", terme permettant de rendre compte de tous les exemples actuellement décrits en série stéroïdique.

Il a été montré que le développement des isomérisations spinales dépend du réactif utilisé et de la nature, de la position et de la stéréochimie des substituants portés par le squelette stéroïdique. Ceci a permis d'affirmer qu'une tension intracyclique n'est pas le seul élément directeur d'une isomérisation spinale.

De plus, il a été montré que la migration d'une double liaison dans un système stéroïdique normal ne s'effectue pas exclusivement du cycle A vers le cycle D, puisque des migrations "aller et retour" ont été mises en évidence.

Enfin, il a été montré que les isomérisations ne se déroulent pas uniquement par une suite de migrations 1,2 d'ions hydrures ou de restes méthyles.

Il a été proposé pour les isomérisations spinales, un modèle réactionnel dans lequel la protonation initiale d'une double liaison ou d'une fonction oxygénée est l'élément moteur de la réaction, qui évolue soit directement par une suite de migrations 1,2, soit par l'intermédiaire d'oléfines, vers les produits thermodynamiques, dans tous les cas où les conditions réactionnelles le permettent.

==:==:==:==:==:==:==

BIBLIOGRAPHIE

- 1 R. GOUTAREL "Les alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées", Hermann, Paris, 1964.
- 2 M. -M. JANOT, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C.R. Acad. Sci., 1958, 246, 3076.
Q. KHUONG-HUU, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris 1960.
- 3 L. F. FIESER et M. FIESER, Steroids, Reinhold Publishing, Londres 1959.
- 4 A. WINDAUS et C. RESAU, Ber., 1915, 48, 851.
A. BUTENANDT et E. HAUSMANN, Ber., 1937, 70, 1154.
- 5 W. A. YARNALL et E. S. WALLIS, J. amer. chem. Soc., 1937, 59, 951 ;
K. MIESCHER et H. KAGI, Chem. & Ind., 1938, 16, 276 ;
Helv. chim. Acta, 1939, 22, 184.
- 6 C. DJERASSI, Steroids Reactions, Holden-Day, San-Francisco 1963.
- 7 H. HAGIWARA, S. NOGUCHI et M. NISHIKAWA, Chem. pharm. Bull., 1960, 8, 84.
A. BOWERS, R. VILLOTTI, J. A. EDWARDS, E. DENOT et O. HALPERN, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 3204.
- 8 T. WESTPHALEN, Ber., 1915, 48, 1064.
- 9 H. LETTRE et M. MULLER, Ber., 1937, 70, 1947.
- 10 H. MEERWEIN, Ann., 1918, 417, 255.
- 11 B. ELLIS et V. PETROW, J. chem. Soc., 1952, 2246.
- 12 R. HAINES, Trans. med. Soc. Bombay, 1858, 4, 28.
Pharm. J., 1865, 6, 432.
- 13 S. SIDDIQUI, Proc. indian Ac. Sc., 1935, 2A, 426.
S. SIDDIQUI, R. H. SIDDIQUI, S. K. SHARMA, Proc. indian Ac. Sc., 1936, 4A, 283.
S. SIDDIQUI et S. K. SHARMA, J. Sc. Ind. Res., 1945, 3, 559.
- 14 a R. D. HAWORTH, J. McKENNA, R. G. POWELL, P. WOODWARD, J. chem. Soc., 1951, p. 1736.

- 14b R.D. HAWORTH, L.H.C. LUNTS, J. McKENNA, J. chem. Soc., 1955, p. 986.
- c R.D. HAWORTH et H. MICHAEL, J. chem. Soc., 1957, p. 4973.
- 15 A. BERTHO, M. GOTZ, Ann., 1958, 619, 96.
- 16 P. DEVISSAGUET, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris 1967.
- 17 M.-M. JANOT, P. DEVISSAGUET, M. PAÏS, Q. KHUONG-HUU, F.X. JARREAU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1967, p. 4323.
- 18 M.-M. JANOT, P. DEVISSAGUET, M. PAÏS, Q. KHUONG-HUU, F.X. JARREAU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1967, p. 4567.
- 19 "Advances in Photochemistry", NOYES, HAMMOND, Pitts, Interscience, 1963, 1964.
- 20 I.R. HILLS, G.W. SMITH et E.V. WHITEHEAD, Nature, 1968, 219, 243.
- 21 R.B. TURNER, W.R. MEADOR, R.E. WINCKLER, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 4122.
- 22 G. SNATZKE et H. FEHLHABER, Liebig's Ann., 1964, 676, 188.
- 23 J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN et D.N. KIRK, Tetrahedron Letters, 1966, p. 2125 ; Tetrahedron, 1966, 22, 3195.
- 24a J.C. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON, Chem. Comm., 1967, p. 25 ; Bull. Soc. chim., 1970, p. 670.
- b P. BOURGUIGNON, J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON, Chem. Comm., 1970, p. 349.
- 25a M.-M. JANOT, C. MONNERET, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C.R.Acad.Sci., 1967, p. 1468 (série C).
- b C. MONNERET, Thèse Doctorat ès-Sciences, Orsay 1968.
- 26a J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN et D.N. KIRK, Tetrahedron, 1969, 25, 149.
- b B.N. BLACKETT, J.M. COXON, M.P. HARTSHORN et K.E. RICHARDS, Tetrahedron Letters, 1969, p. 1737.
- J.M. COXON, M.P. HARTSHORN et C.N. MUIR, Tetrahedron, 1969, 25, 3925.
- c J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN et D.N. KIRK, J. chem. Soc., 1968 (C), 635.
- 27 M. FETIZON et P. FOY, Chem. Comm., 1967, p. 1005.
- 28a J.G. JONES et B.A. MARPLES, Chem. Comm., 1969, p. 689.
- b I. GUEST et B.A. MARPLES, Tetrahedron Letters, 1969, p. 1947.
- c I. GUEST et B.A. MARPLES, Tetrahedron Letters, 1969, p. 3575.
- 29 J. BASCOUL et A. CRASTES DE PAULET, Chem. Comm., 1968, p. 256 ; Bull. Soc. chim., 1969, p. 189.
- 30 J. BASCOUL, B. COCTON et A. CRASTES DE PAULET, Tetrahedron Letters, 1969, p. 2401.
- 31 G. OURISSON et P. CRABBE, Les triterpènes tétracycliques, Hermann, Paris 1961.
- 32 G. DUPONT, R. DULOU et M. VILKAS, Bull. Soc. chim., 1949, p. 809.
- 33 D. ARIGONI, R. VITERBO, M. DUNNENBERGER, O. JEGER, L. RUZICKA, Helv. chim. Acta, 1954, 37, 2306.

- 34 D.H.R. BARTON, J.F. McGHIE, M.K. PRADHAN, S.A. KNIGHT, *J. chem. Soc.*, 1955, p. 876.
- 35 D. ARIGONI, O. JEGER et L. RUZICKA, *Helv. chim. Acta*, 1955, 38, 222.
- 36 H. DUTLER, O. JEGER et L. RUZICKA, *Helv. chim. Acta*, 1955, 38, 1268.
E.J. COREY et J.J. URSPRUNG, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, 78, 5041.
G. BROWNLIE, F.S. SPRING, R. STEVENSON et W.S. STRACHAN, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 2419.
- 37 J.L. COURTNEY, R.M. GASCOIGNE et A.Z. SZUMER, *J. chem. Soc.*, 1958, p. 256.
- 38 G. BERTI, F. BOTTARI et A. MARSILI, *Tetrahedron*, 1969, 25, 2939.
H. AGETA, K. IWATA et S. NATURI, *Tetrahedron Letters*, 1963, p. 1447.
- 39 A. CAVE, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris 1962.
M.-M. JANOT, A. CAVE et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1959, p. 896.
- 40 M.-M. JANOT, A. CAVE et R. GOUTAREL, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, 251, 559.
- 41 L. MAMLOK, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3827.
- 42 F.X. JARREAU, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris 1965.
F.X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1861.
- 43 A. CAVE, F.X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU, M. LEBOEUF, N. SERBAN et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 701.
- 44 M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 594.
- 45 W. ESCHWEILER, *Ber.*, 1905, 38, 880.
- 46 HUANG-MINLON, *J. amer. chem. Soc.*, 1946, 68, 2487.
- 47 C. MONNERET, Communication particulière.
- 48 J. ROSENKRANZ, O. MANCERA, F. SONDHEIMER et C. DJERASSI, *J. org. Chem.*, 1956, 21, 520.
- 49 D. ARIGONI, W. Von DAEHNE, W.D. GOOTFREDSEN, A. MELERA et S. VANGEDAL, *Experientia*, 1964, 20, 344.
- 50 P. CRABBE, *Optical Rotation Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Holden-Day, 1965.
- 51 N.L. ALLINGER et S. GREENBERG, *J. org. Chem.*, 1960, 25, 1399.
- 52 J.F. BIELLMANN, D. FRANCETIC et G. OURISSON, *Tetrahedron Letters*, 1960, n° 18, p. 4.
- 53 J. VON BRAUN, *Ber.*, 1900, 33, 1438 et 2730.
- 54 H. RUSCHIG, W. FRITSH, J. SCHMIDT-THOME et W. HAEDE, *Chem. Ber.*, 1955, 88, 883.
- 55a R. BUCOURT, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1983.
b R. BUCOURT, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1263.
c R. BUCOURT, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2080.

- 55d R. BUCOURT et D. HAINAUT, Bull. Soc. chim., 1965, p. 1366.
- e R. BUCOURT et D. HAINAUT, Bull. Soc. chim., 1966, p. 501.
- f R. BUCOURT et D. HAINAUT, Bull. Soc. chim., 1967, p. 4562.
- 56 A. MARQUET et J. JACQUES, Bull. Soc. chim., 1962, p. 90.
- 57 F. SONDHEIMER, S. BURSTEIN et R. MECHOULAN, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 3209.
- 58 A. SAINT-ANDRE, H.B. McPHILLAMY, J.A. NELSON, A.C. SHABICA et C.R. SHOLZ, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5506.
- 59 H. WIELAND et W. BENEND, Ber., 1942, 75, 1708.
- J. CASTELLS et G.D. MEAKINS, Chem. & Ind., 1956, p. 248.
- 60 F. FRAPPIER, Q. KHUONG-HUU, F.X. JARREAU, J. HANNART et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1967, 264, 1707 (série C).
- F. FRAPPIER, Q. KHUONG-HUU et F.X. JARREAU, Bull. Soc. chim., 1969, p. 3265.
- 61 R.F. ZÜRCHER, Helv. chim. Acta, 1963, 46, 2054.
- 62 H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI et D.H. WILLIAMS, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. II, Holden-Day, 1964.
- 63 H. AUDIER, A. DIARA, M. de J. DURAZO, M. FETIZON, P. FOY et W. VETTER, Bull. Soc. chim., 1963, p. 2827.
- 64 C. DJERASSI, T. NAKANO, Chem. & Ind., 1960, p. 1385.
- T. NAKANO, M. HASEGAWA et C. DJERASSI, Chem. pharm. Bull., 1963, 11, 465.
- 65 L. VELLUZ, M. LEGRAND et M. GROSJEAN, Optical Circular Dichroism, Acad. Press Inc., 1965.
- 66 X. LUSINCHI et P. MILLIET, C. R. Acad. Sci., 1965, 265, 932 (série C).
- 67 G. LUKACS, Communication particulière.
- 68 E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON, Conformational Analysis, Interscience, New-York, 1965.
- 69 M. MOUSSERON-CANET, J.C. GUILLEUX, C. R. Acad. Sci., 1966, 262, 509.
- C.R. NARAYANAN, K.N. IYER, Tetrahedron Letters, 1966, p. 285.
- 70 A.S. DREIDING, Chem. & Ind., 1954, p. 1419.
- 71 D.A.H. TAYLOR, Chem. & Ind., 1954, p. 250.
- 72 W. KLYNE, Experientia, 1956, p. 119.
- 73 C. DJERASSI et D. MARSHALL, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 3986.
- 74 W. MOFFITT, R.B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et C. DJERASSI, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4013.
- 75 W.D. COTTERILL et M.J.T. ROBINSON, Tetrahedron, 1964, 20, 777.
- 76 J.E. ANDERSON, Quart. Rev., 1965, 19, 426.
- 77 G. SNATZKE et H.W. FEHLHABER, Ann., 1964, 676, 188 et 221.
- 78 H. AEBLI, C.A. GROB, E. SCHUMACHER, Helv. chim. Acta, 1958, 41, 774 et 994.

- 79 R. C. SHEPPARD et S. TURNER, Chem. Comm., 1968, p. 682.
- 80 A. BUTENANDT et L. A. SURANYI, Ber., 1942, 75, 591.
- 81 K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES, B. C. L. MEEDOW, J. chem. Soc., 1946, p. 39.
- 82 L. FIESER, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 1945.
- 83 R. W. KELLY et P. J. SYKES, J. chem. Soc., (C), 1968, p. 416.
- 84 J. YASSI, Thèse de Doctorat d'Université, Paris 1965.
- 85 J. W. BLUNT, A. FISHER, M. P. HARTSHORN, F. W. JONES, D. N. KIRK et S. W. YOONG, Tetrahedron, 1965, 21, 1567.



Vu et approuvé :
ORSAY, 1e 20 Mai 1970

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

G. POITOU

